

**Grundlegende Untersuchungen zur Anwendung der
Aerosolbronchographie unter Berücksichtigung der
physikalischen Grundlagen und der bisher verwendeten
Kontrastmittel Tantal und Hytrast**

Siegfried Götte

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0091

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

Grundlegende Untersuchungen zur Anwendung der Aerosol-
bronchographie unter Berücksichtigung der physikalischen
Grundlagen und der bisher verwendeten Kontrastmittel
Tantal und Hytrast

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Siegfried Götte

aus
Kassel

1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Lissner
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Pöschl
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	29.4.1975



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	1
B. Physikalische Grundlagen	
1. für die Deposition von Aerosolen des Tracheo- bronchialbaumes	2
2. für die Clearance von Aerosolen des Tracheo- bronchialbaumes	15
C. Über neue Methoden zur röntgenologischen Dar- stellung des Tracheobronchialbaumes	23
1. Geschichtliche Entwicklung und Literaturver- gleich dieser Methoden und der vorgeschlage- nen Kontrastmittel	23
2. Photodokumentation der vorgeschlagenen Kon- trastmittel	31
D. Vergleichende Untersuchungen der Clearance von Hytrast- und Tantalpartikeln am postmortalen Flimmerepithel von Kälbertracheen	37
1. Methodik	37
2. Versuchsauswertung	40
E. Diskussion und Zusammenfassung	49
F. Literaturverzeichnis	52

A. EINLEITUNG

In Anlehnung an die Entwicklung neuer Methoden zur röntgenologischen Darstellung des Tracheobronchialbaumes mit trockenen Aerosolen werden in der folgenden Arbeit die physikalischen Grundlagen für die Deposition und die Clearance von Aerosolpartikeln im Bronchialsystem beschrieben.

Es wird auf die geschichtliche Entwicklung dieser Methoden eingegangen, und es werden die mit ihnen verbundenen aktuellen Probleme, insbesondere die Kontrastmittelfragen, diskutiert. Als Beitrag zur Weiterentwicklung dieser Methoden werden in einer Photodokumentation die beiden bisher verwendeten Kontrastmittel, Tantal und Hytrast, gegenübergestellt.

In eigenen Versuchen an postmortalen isolierten Kälbertracheen wird schließlich die Transportkapazität des Flimmerepithels für das jodierte Kontrastmittel Hytrast beobachtet.

Die anschließenden Darstellungen und Überlegungen zeigen zusammenfassend die Problematik der herkömmlichen Bronchographie gegenüber der Inhalationsbronchographie auf, wobei sich eine mögliche Überlegenheit der Inhalationsbronchographie andeutet. Diese, vom technischen und organisatorischen Standpunkt gesehen, offenbar einfachere Methode zur Darstellung des Tracheobronchialbaumes motiviert die Dringlichkeit abgrenzender Untersuchungen der bis heute verwendeten Kontrastmittel, besonders des schwermetalligen Tantals von dem leichten jodierten Kontrastmittel, Hytrast.

Eingehende Versuchsreihen mit Tantal und Hytrast in vitro und in vivo, die zu qualitativen und quantitativen Aussagen führen, dürften die Inhalationsbronchographie einer gezielten klinischen Anwendung wesentlich näher bringen.

B. PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN

1. für die Deposition von Aerosolen des Tracheobronchial- baumes

Grundlegende Hinweise auf die Mechanismen der Deposition flüssiger oder trockener in Luft suspendierter Teilchen in den Atemwegen liefern in der Hauptsache die Arbeiten von FINDEISEN (16), LANDAHL (28) und der 'Task Group of Lung Dynamics (46).

Unter Aerosolen versteht man definitionsgemäß quasi-stabile Gassuspensionen von Partikeln des flüssigen oder festen Aggregatzustandes, wobei die Schwebefähigkeit der Partikel hauptsächlich von deren Größe und Gewicht abhängig ist.

Eine Grundüberlegung für die Aerosole bildet das Stokes-Cunninghamsche Gesetz, wonach die obere Gewichtsgrenze der suspendierten Teilchen direkt proportional ist zur Senkgeschwindigkeit.

Daneben ist die Bestandsdauer von Flüssigkeitströpfchen abhängig von deren Dampfdruck, dem Tröpfchenradius, der Oberflächenspannung der Tröpfchen, deren Temperatur, dem Anteil der gelösten Substanzen sowie der Ladung der Tröpfchen, die sich bei entgegengesetzten Potentialen zusammenballen, das heißt, dem Suspensionsbestreben entgegenwirken und andererseits, bei unterschiedlichen Potentialen, die Aufrechterhaltung der Suspension begünstigen.

Bei Stäuben, also festen Partikeln, kommt die Dichte der Substanz und dementsprechend die Größe der einzelnen Teilchen in Betracht. Hygroskopische Substanzen reagieren bei relativ kleinem Molekulargewicht bei höherer Luftfeuchtigkeit mit dem Wasserdampf der Luft. Daraus ergibt sich eine wesentliche Größenzunahme der Teilchen durch Konglomeratbildungen und durch das Beladen mit Wassertröpfchen.

Aus diesen Tatsachen erfolgt auch die Forderung nach verschiedenen Treibgasdrücken für Aerosole von Teilchen mit

verschiedener Dichte beziehungsweise unterschiedlicher teilchenvergrößernder Faktoren.

FINDEISEN (16) - und auf seine Arbeiten bauen die Veröffentlichungen der anderen Autoren auf - hat versucht, ein theoretisches Lungenmodell zu konzipieren, die morphologischen Gegebenheiten soweit als möglich beachtend, um mit Hilfe dieses Modells exakte Aussagen über die verschiedenen Depositionsmechanismen machen zu können und diese qualitativ und quantitativ einzustufen.

Wie aus dem folgenden Diagramm, welches den 'Untersuchungsmethoden der Hygiene', H.W. Hachenberg, Verlag Volk und Gesundheit (1970) entnommen ist, ersichtlich, entfallen in der Hauptsache Partikel unter 1μ auf die alveolare und Partikel von 1μ - 30μ auf die tracheobronchiale Deposition. Ähnliche Aussagen trifft auch das darauffolgende Diagramm von LANDAHL (28), in dem weiterhin Rücksicht genommen wird auf die Atemtiefe sowie die Atemfrequenz, worauf allerdings erst später näher eingegangen werden soll. Zum Verständnis dieser Tabelle sei noch ein weiteres Diagramm von LANDAHL angeführt, in dem die unter α verzeichneten Nummern entsprechenden Lungenabschnitten zugeordnet sind, die somit zur Erläuterung des ersten beitragen. Weiterhin gibt dieses Diagramm Aufschluß über Meßdaten, die dem Landahlschen Lungenmodell zugrunde liegen.

Als für die Deposition von Teilchen im Atemtrakt prinzipiell geltende Mechanismen, müssen die folgenden herausgestellt werden; sie sind von FINDEISEN (16) für Aerosolrauch und Nebel gefordert worden, also kugelförmige Partikel geringer Dichte:

1. Brownsche Molekularbewegung
2. Sedimentation
3. Trägheitswirkung
4. Randeffect

Zu 1.:

Die Brownsche Molekularbewegung erklärt sich aus der Formel:

$$\pi = 4,86 \cdot 10^{-6} \sqrt{\frac{t}{r}} \left(1 + \frac{10^{-5}}{r} (0,846 - 0,929 \cdot c^{-1,25 \cdot 10^5 \cdot r}) \right)$$

wobei π gleich der Strecke ist, um die ein Teilchen mit dem Radius r im Mittel der Zeit verschoben wird. Hieraus wird ersichtlich, daß π bei größer werdendem r immer kleiner wird. Die Gesetzmäßigkeit der Brownschen Molekularbewegung macht sich bei Teilchen bemerkbar, die einen Durchmesser von $< 0,4 \mu$ besitzen. Eine weitere Aussage trifft die Millikansche Formel:

$$G = \pi + r$$

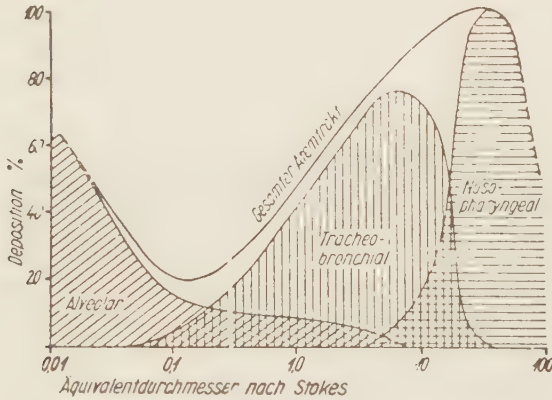
wobei G die Strecke definiert, innerhalb der ein Teilchen vom Radius r in seiner Gesamtheit während der Zeit t mit der Wahrscheinlichkeit $2/3$ verbleibt. G bezeichnet den mittleren Grenzbereich. - Hieraus zeigt sich, daß Teilchen von der Größenordnung r gleich 10^{-4} cm ($0,1 \mu$) die geringsten Werte für G haben und demzufolge am besten vermögen, Rohre zu durchdringen, ohne mit deren Wänden zu kollidieren. Diese Gesetzmäßigkeit verdeutlicht auch die erste Landahlsche Tabelle in den Partikelgrößen, für die im alveolären Bereich eine Deposition infrage kommt (25/26/31/32/38/39/42/43).

Die Partikelgrößen der für die Inhalationsbronchographie verwendeten festen Substanzen liegen im Bereich von $1 \mu - 10 \mu$. Die Beachtung des Phänomens der Brownschen Molekularbewegung dient in diesem Fall akademischen Fragestellungen.

In praxi dürfte dieses Phänomen allerdings bei anderen Betrachtungen Bedeutung erlangen, z.B. im Rahmen von tracheo-bronchialen Flimmerepithelschädigungen bzw. generell bei Einflüssen von toxischen Gasen oder anderen Substanzen auf den Atemtrakt beim Rauchen, der Industriehygiene oder der Umweltverschmutzung ganz allgemein (9, 10, 11).

Bei relativ großen Teilchen (mit größerem r als 10^{-4} cm) spielt die Gesetzmäßigkeit der Brownschen Molekularbewegung nur eine untergeordnete Rolle, die gegenüber den übrigen, schwerer wiegenden Phänomenen bei der Deposition vernachlässigt werden kann.

Abhängigkeit der Abscheidung inhalierter Aerosole im Atemtrakt und seinen einzelnen Bereichen von der Partikelgröße nach Morrow. (Aus 'Untersuchungsmethoden der Hygiene; Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1970))



Schematische Darstellung der Atemwege nach Landahl (28)

Region (a)	Number	Volume cc	Relative Volume %	Diameter ER cm	Length cm	Cross Section Area	Velocity v	Passage Time hr	Fraction Passing %	Mean Respiratory Tract
Mouth (1)	1	30	.04	2	7	3	100	.07	1.00	.07
Pharynx (2)	1	20	.04	3	3	7	450	.07	.96	.06
Trachea (3)	1	25	.06	1.6	12	2	150	.08	.92	.074
Prim. Bronchi (4)	2	10	.02	1.0	0	.8	100	.02	.86	.027
Sec. B. (5)	12	4	.01	.4	8	.12	210	.014	.84	.012
Ter. Bron. (6)	100	5	.01	.2	1.5	.03	100	.015	.83	.012
Quart. B. (7)	770	7	.015	.15	.5	.018	22	.022	.82	.02
Terminal (8)	0X10 ⁴	50	.11	.06	.3	2.0X10 ⁻⁴	1.8	.17	.81	.14
Bronchioles										
Resp. Bron. (9)	1.5X10 ⁴	30	.05	.04	.16	1.2X10 ⁻⁴	1.7	.09	.79	.06
Alveolar Ducts (10)	3X10 ⁴	100	.22	.03	.06	7X10 ⁻⁵	.14	.26	.61	.25
Alveolar Ducts (11)	4X10 ⁴	600	.42	.025	.03	4.9X10 ⁻⁵	.015	2.0	.42	.33
Alveolar Sacs (12)	10 ⁴ (2000)	(0)	.033	.033			0			

Relative velocity = 180

Die Deposition von Aerosolen im Tracheobronchialbaum in Abhängigkeit von der Partikelgröße und dem Atemvolumen nach Landahl (28)

RETENTION IN VARIOUS REGIONS OF THE RESPIRATORY TRACT																							
300cc/sec., 4 sec. cycle 450cc tidal air						300cc/sec., 8 sec. cycle 900cc tidal air						300cc/sec., 12 sec. cycle 1350cc tidal air						1000cc/sec., 4 sec. cycle 1500cc tidal air					
a	Diameter					Diameter					Diameter					Diameter							
	20	6	2	.6	.2	20	6	2	.6	.2	20	6	2	.6	.2	20	6	2	.6	.2			
1	15	0	0	0	0	14	1	0	0	0	14	1	0	0	0	18	1	0	0	0			
2	8	0	0	0	0	8	1	0	0	0	8	1	0	0	0	10	1	0	0	0			
3	10	1	0	0	0	11	1	0	0	0	11	1	0	0	0	19	3	0	0	0			
4	12	2	0	0	0	13	2	0	0	0	13	1	0	0	0	20	5	0	0	0			
5	19	4	0	0	0	17	4	1	0	0	18	5	1	0	0	21	12	3	0	0			
6	17	9	0	0	0	20	9	1	0	0	21	10	1	0	0	9	20	4	1	0			
7	6	7	1	0	0	8	7	1	0	0	8	7	1	0	1	1	10	2	0	0			
8	6	19	4	2	2	6	24	6	2	2	6	24	6	1	2	1	9	2	0	0			
9	0	11	4	2	2	0	10	4	2	2	0	12	4	2	2	0	3	1	2	2			
10	0	25	16	5	6	0	27	19	7	9	0	27	20	8	8	0	13	10	4	5			
11	0	5	28	10	9	0	5	48	21	18	0	5	49	24	23	0	17	41	16	14			
12	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8	7	0	1	7	5	7			
Total	93	83	51	19	19	97	91	80	32	31	99	94	87	43	43	98	95	70	28	28			

Zu 2.:

Die Sedimentation wird außer durch die Fallgeschwindigkeit der Teilchen durch andere Faktoren beeinflusst, nämlich die Weite der Bronchien und Bronchiolen, die Zeit, während der das Fallen vor sich geht, also der Durchströmungszeit eines Teilchens durch einen Bronchus zum Beispiel und von der Richtung der Bronchien und Bronchiolen, das heißt ihrer Neigung gegen einen geraden proximalen Abschnitt der Luftwege. Im Falle der Hauptbronchien dient also die Trachea als Bezugsgerade. Je stärker die Neigung zur Bezugsgeraden ist, desto

mehr nimmt das Sedimentationsphänomen ab. An seiner Stelle gewinnt das Trägheitsphänomen an Bedeutung, das heißt, die Auslenkung eines Teilchens aus dem bogenförmigen Luftstrom aufgrund seiner Trägheit.

Grundsätzlich findet man in den Lungenwegen verschiedene Sedimentationsfaktoren, da Bronchien und Bronchiolen von den Hauptbronchien an unterschiedliche Neigungen gegen ihre Bezugsgerade, die Trachea, besitzen.

Aus den von FINDEISEN angestellten Berechnungen für Teilchen von Radius r gleich $0,03 \mu - 30 \mu$, folgt eine stetige Zunahme der Sedimentation in höheren Abschnitten des Tracheobronchialbaumes mit zunehmender Teilchengröße, da hier die Ablagerung aufgrund des Trägheitsphänomens noch gering ist. Die sedimentierende Wirkung der Schwerkraft ist als relativ langsamer Vorgang somit den größeren und schwereren Teilchen vorbehalten und damit als zu berücksichtigender Effekt, wenn überhaupt, in den proximalen Abschnitten der Atemwege zu suchen; vornehmlich in der Trachea. Die günstigsten Bedingungen für ein Zustandekommen des Sedimentationseffektes bieten demnach grundsätzlich gerade Rohre von kleinem Radius, die bei kleiner Durchströmungsgeschwindigkeit von relativ großen, d.h. schweren Teilchen durchströmt werden.

Zu 3.:

Das Phänomen der Trägheitswirkung trifft, wie schon unter Punkt 2 verständlich gemacht, überall da auf, wo die Strömung Richtungsänderungen unterworfen ist. Die suspendierten Partikel führen, vermöge ihrer Trägheit, Relativbewegungen zum umgebenden Medium aus. Ein Effekt, der bei der Atmung überall dort auftritt, wo sich die Atemwege verzweigen. Das hat zur Folge, daß sich gerade an den Karinen eine relativ größere Anzahl von Partikeln ablagert als an den umgebenden Wänden, wie sich auch auf Röntgenaufnahmen nach Inhalationsbronchographie zeigt (39).

Faktoren, die das Absetzen von Partikeln bedingen, sind einmal Dichte und Größe der Teilchen, zum anderen die Strömungs-

geschwindigkeit (u), der Winkel der Richtungsänderung (φ) sowie der Radius des Rohres.

Nach dem Stokesschen Gesetz ergäbe sich dann für wiederum kugelförmige Teilchen von der Dichte gleich 1:

$$S = \frac{2r^2}{9} \frac{u \cdot \sin \varphi}{\eta}$$

(S = Weg, den ein Teilchen relativ zum Medium zurücklegt;
 η = Konstante für die innere Reibung der Luft = $1,9 \cdot 10^{-4}$
($\text{cm}^{-1} \text{ g sec}^{-1}$) für 37°C)

Die Vorstellung, ein mathematisches Modell zu konzipieren, welches auf die ganze Lunge angewendet werden kann, wird wiederum in FINDEISENS Vorschlag deutlich, für die Verzweigungsstellen der Bronchien in die Bronchiolen den Wert von 30° , für den Übergang von den Bronchioli respiratorii zu den Ductuli alveolarii den Wert von 90° und für den Übergang der Ductuli alveolarii in die kugelförmigen Sacculi den Wert von 0° einzusetzen.

Aus seinen Berechnungen für die Trägheit verschiedener Teilchen und damit deren Auslenkung in verschiedenen Abschnitten des Bronchialbaumes folgt für Teilchen vom Radius $r = 0,3 \mu - 1 \mu$ eine gehäufte, wenn auch relativ geringe Auslenkung in den Abschnitten von der Trachea bis zu den Bronchioli terminales, für Teilchen mit einem Radius von $r = 3 \mu$ eine Auslenkung in den gleichen Abschnitten, wenn auch in relativ höherem Maße. - Die Zunahme der Deposition geschieht etwa mit dem Faktor 10.

Für Teilchen mit dem Radius $r = 10 \mu$ berechnet er schließlich eine Zunahme der Abscheidung in den gleichen Abschnitten um den Faktor 10 gegenüber den Teilchen der Größenordnung $r = 3 \mu$. Aus den Berechnungen erhält man weiter, für alle Teilchen gleich, eine Zunahme der Deposition um den Faktor 2 in dem Abschnitt zwischen Hauptbronchus und dem Bronchus 1. Ordnung gegenüber der Trachea, in dem Abschnitt zwischen dem Hauptbronchus und dem Bronchus 1. Ordnung gegenüber dem Abschnitt zwischen dem Bronchus 1. Ordnung und dem

Bronchus 2. Ordnung eine Ablagerungszunahme um den Faktor 1,5 und schließlich in dem Übergangsabschnitt von dem letztgenannten zu dem Bronchus 3. Ordnung eine Abnahme der Deposition etwa um den Faktor 1,5.

Neben diesem Verteilungsergebnis für die Deposition, welches prinzipiell die Abhängigkeit der Deposition von den Neigungswinkeln der verschiedenen Bronchialabschnitte ausdrückt, sind natürlich weitere physikalische Größen der Teilchen wie Größe, Gewicht u.a. sowie Atemtiefe und Atemfrequenz der atmenden Versuchsperson bzw. des Patienten zu berücksichtigen. Darauf soll aber noch eingegangen werden.

zu 4.:

Der Randeffect - quantitativ von geringer Bedeutung - erklärt sich wie folgt:

Aufgrund der Raumausdehnung der Teilchen besteht nahe der Rohrwandung immer eine Zone, in der das Vorhandensein eines Teilchens in suspendiertem Zustand unmöglich ist. Die Breite dieser Zone ist gleich dem Teilchenradius. Beim Eintritt eines Aerosols in ein Rohr muß ein gewisser Anteil der suspendierten Partikel abgesetzt werden, nämlich so viele Teilchen, wie anteilmäßig auf die Randzone entfallen.

Der Randeffect hängt vom Verhältnis des Teilchenradius zum Rohrtadius ab.

Mit der Annahme, daß die Randzone eines Rohres nicht unmittelbar in die des nächstfolgenden übergeht, wie sie für die Verzweigungen der Lunge berechtigt ist, ergibt sich die Wahrscheinlichkeit für das Verschwinden der Teilchen an den Verzweigungsstellen:

$$P = 2 \frac{r}{a} - \left(\frac{r}{a}\right)^2$$

Dabei ist a gleich dem Radius des Rohres und r gleich dem Tröpfchenradius.

Aus dieser Formel geht deutlich hervor, daß der Randeffect stärker in Erscheinung tritt, je kleiner der Radius a eines Rohres wird und je größer der Teilchenradius r ist.

Unter Berücksichtigung der Punkte 1-4 für kugelförmige Partikel von der Dichte gleich 1 stellt FINDEISEN fest, daß Teilchen vom Radius $r = 30 \mu$ kaum in die Lungen eindringen können, weil sie zum großen Teil in der Trachea, spätestens aber an der Bifurkation verloren gehen.

Für Teilchen mit dem Radius $r = 10 \mu$ postuliert FINDEISEN eine Transportstrecke bis zu den Bronchioli terminales und eine Ablagerung der Teilchen mit einem Radius von $r = 3 \mu$ zum größten Teil im respiratorischen Trakt.

1μ -Partikel dürfen schließlich bis in die Sacculi eindringen. Für Teilchen vom Radius $r = 0,3 \mu$ und $r = 0,1 \mu$ als Rauch oder Nebel gibt FINDEISEN eine Wiederaustrittsrate aus den Atemwegen von 65 % an, ohne daß eine Deposition stattgefunden hat und kleinere Teilchen werden wieder besser festgehalten, da sie sich durch ihre Größe dem Verhalten von Gasmolekülen nähern. Sie verbreiten sich durch Diffusion.

Bei den großen Teilchen überwiegt die Wirkung von Trägheit und Fallbewegung, bei den kleineren Partikeln hingegen die der Molekularbewegung.

Für die Abscheidung von weiterer Bedeutung sind der Temperaturunterschied zwischen der Luft des äußeren Milieus und der des inneren sowie das hygroskopische Verhalten der abzuscheidenden Substanzen.

Man erhält höhere Depositionsraten je tiefer die Außentemperatur gegenüber der der Schleimhäute des tracheobronchialen Traktes ist. Außerdem begünstigt das hygroskopische Verhalten von Partikeln deren Abscheidung: Ein hygroskopisches Verhalten der Teilchen bewirkt eine Konglomeratbildung beim gegenseitigen Zusammenstoß im Laufstrom, was eine 'Teilchenvergrößerung' bedeutet, die wiederum den Trägheitseffekt begünstigend, zu einem vermehrten proximalen Auslenken der Teilchen führt.

Ebenso kommt es zu einer Gewichtszunahme der Teilchen durch die Anlagerung von Wassertröpfchen. Daneben läßt die Hygroskopie eine bessere Haftung der Partikel an den feuchten Schleimhäuten zu. Schließlich können auch die Oberflächenladungen von Teilchen ihre Deposition auf der mukösen Oberfläche der Schleimhaut beeinflussen.

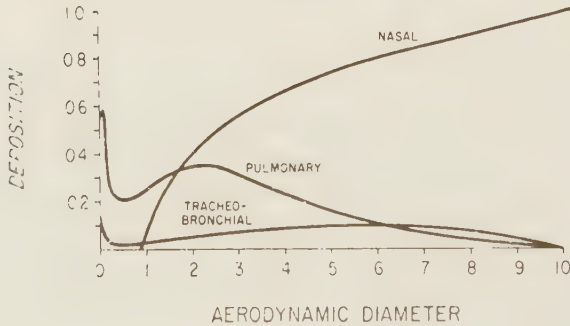
Die tabellarisch anschaulich gemachten Versuchs- und Berechnungsergebnisse von LANDAHL (S. 5 und 6) sind bereits zur Vervollständigung des Depositionsmodells von FINDEISEN angeführt. Das von LANDAHL weiter ausgebaute Findeisen'sche Modell bringt im wesentlichen exaktere mathematische Fassungen der Depositionsvorgänge, die aber im Rahmen dieser Arbeit als akademische Fragen anzusehen sind und nicht weiter zum prinzipiellen Verständnis der Depositionsvorgänge beitragen. Daher sei der spezifisch Interessierte auf die Originalarbeit hingewiesen (28).

Bereits LANDAHL (28) schneidet die Frage der Abhängigkeit der Deposition von Atemtiefe und Atemfrequenz an. Weitere, umfassendere und differenzierende Resultate bringt die Veröffentlichung der 'Task Group on Lung Dynamics' (46) sowie von DENNIS (14), deren umseitige Diagramme über die Bedeutung der Atemtiefe für die Abscheidung von Teilchen im gesamten Atemtrakt Aufschluß geben (S. 12 und 13).

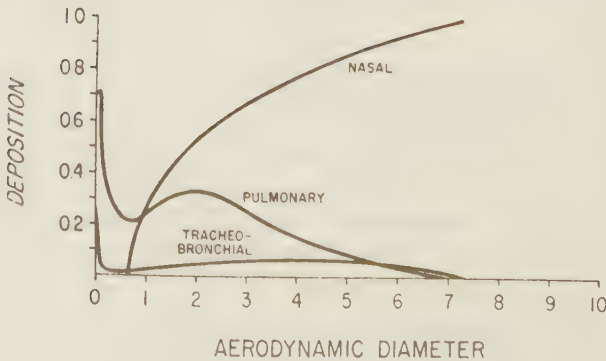
Daraus geht hervor, daß die Voraussetzung für eine zufriedenstellende Deposition um Tracheobronchialbaum ein erhöhtes Atemzeitvolumen ist, welches - anstatt auf einer Erhöhung der Frequenz - auf einer Vertiefung der Atemzüge beruht. Auf diese Tatsache weisen auch DAVIS und MUIR (13) hin, die bei einer Erhöhung der Atemfrequenz präzisierend über eine Abnahme der Deposition berichten.

Gewisse Depositionsmuster im Tracheobronchialbaum dürften weiterhin durch die Strömungsprofile der in die Lungen einströmenden Luft und den sich der Strömung entgegenstellenden Widerständen bedingt sein (S.37).

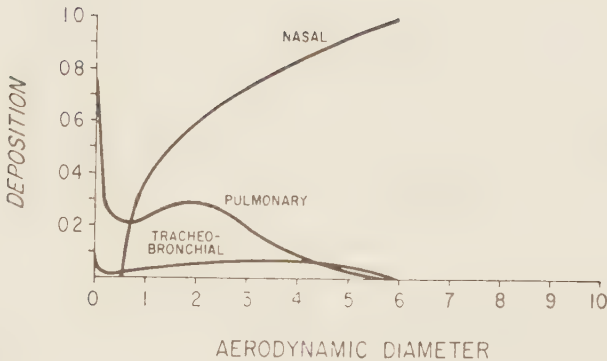
Darstellung der Deposition als Funktion der Partikelgröße bei 15 Atemzügen pro Minute und variablem Atemzeitvolumen in Anlehnung an 'Task Group on Lung Dynamics' (46)



1. Atemzeitvolumen = 750 cm^3



2. Atemzeitvolumen = 1450 cm^3



3. Atemzeitvolumen = 2150 cm^3

Die Strömungswiderstände in der Trachea, den Stamm-, Lappen- und großen Segmentbronchien sind ziemlich gleich. Sie nehmen jedoch von den Segmentbronchien an zu, um dann gegen die Peripherie stetig abzufallen.

Über die Abhängigkeit der Deposition von Partikeln an bestimmten Prädelektionsorten im Tracheobronchialbaum von den Profilmustern der durchströmenden Luft und damit von der Reynold'schen Zahl, welche wiederum eine Aussage über den laminaren oder turbulenten Strömungscharakter macht, finden sich bisher nur wenige Aussagen. Die Untersuchungen von OLSON et al. (37) geben doch Aufschluß über das Aussehen der Geschwindigkeitsprofile der in die Lungen einströmenden Luft. - Eine Abhängigkeit des Aerosoltransportes von Profilmustern läßt sich nur für kleine Partikel geringer Dichte annehmen, für die unter anderem die Einflüsse der Schwerkraft vernachlässigt werden können.

Die Strömungsmuster im Tracheobronchialbaum sind komplex, und es scheint unbegründet zu sein anzunehmen, daß eine parabolische Strömung einfach auf der Basis berechneter Reynold'scher Zahlen beruht.

Grundsätzlich wird festgestellt, daß die Strömungsgeschwindigkeit während der Inspiration beschleunigt wird, und sie ist festgelegt durch die sublaryngeale Struktur der Trachea und ebenfalls durch die Kurvaturen beeinflusst. Hierdurch werden Strömungen erzeugt, die zur Achse der komplexen Röhren nicht parallel sind.

Im allgemeinen ist die Strömung im Mund für Inspirationsraten unter 2000 ml/sec laminar. Eine Instabilität der Strömung nimmt bei 700-800 ml/sec im Pharynx, bei 400-500 ml/sec im oberen Teil des Larynx und bei 150 ml/sec in dem Abschnitt direkt unterhalb des Larynx zu.

Die Reynoldsche Zahl, deren kritischer Wert für Turbulenzen in langen geraden Röhren bei 2000 liegt, hat im Larynx eine Größe von etwa 2000 und fällt nach distal bis 300-500 in den Segmentbronchien ab.

Die Disproportionalität zwischen dem Strömungscharakter im Tracheobronchialbaum, einmal aus der Berechnung der Reynoldsschen Zahlen abgeleitet und zum anderen durch experimentelle Messungen festgestellt, macht die Komplexität der Strömung im Bronchialsystem deutlich. OLSON hat für die peripheren Lungenabschnitte, in denen die Reynoldsche Zahl unter 100 liegen dürfte, noch kleine Strömungsschwankungen festgestellt. Für die Strömungsmuster im Tracheobronchialbaum hat OLSON (37) folgende Resultate gewonnen:

Über dem membranösen, posterioren Areal der Trachea zeigt sich eine höhere Strömungsgeschwindigkeit, welche durch die weitere hintere Larynxöffnung erklärt wird. In der Trachea erfährt die Strömung offensichtlich durch den Arcus aortae eine Rotation und wird gegen die rechte Trachealwand gezwungen. Die Bronchien weisen ein subbifurkatives Strömungsmuster auf, mit sehr asymmetrischen Geschwindigkeitsprofilen und nach den Aufgabelungen mit Spitzengeschwindigkeiten an den inneren Wänden der Tochtertuben. Grundsätzlich sind die Strömungsprofile sehr komplex. Darauf weisen auch wieder die Strömungsschwankungen in den distalen Lungenabschnitten hin.

Diese Schwankungen dürften sich auf zunächst großen Strömungswirbel zurückführen lassen, die bis hin zur Peripherie in der Mukosa der Bronchialwände kaskadenförmig abgebaut werden. Die großen Turbulenzen, die für diese peripheren Strömungsschwankungen verantwortlich gemacht werden müssen, stammen aus der sublaryngealen Region. Die großen Turbulenzen im oberen Abschnitt der Trachea bewirken primär eine radiale Durchmischung von inhalierten Teilchen, wodurch gleichzeitig die longitudinale Verteilung der Teilchen im Tracheobronchialbaum herabgesetzt wird.

Otwohl sich keine Aussagen über die Abhängigkeit der Deposition größerer Teilchen vom Profil der Strömungsgeschwindigkeiten in den einzelnen Abschnitten des Tracheobronchialbaumes machen lassen, so hat man doch eine Inhomogenität bei der Ablagerung von Partikeln an den Bronchialwänden festgestellt, was auch durch mikroskopische Untersuchungen belegt worden ist. Das ist darauf zurückzuführen, daß die Ventilation in den einzelnen Lungenlappen und von einer Lunge zur anderen normalerweise variabel ist. So stellt auch OLSON (37) fest, daß das Strömungsvolumen in die verschiedenen Lungenabschnitte von der Größe des zu versorgenden respiratorischen Abschnittes abhängig ist.

Physikalische Grundlagen

2. für die Clearance von Aerosolen des Tracheobronchialbaumes

Die vorausgegangenen Betrachtungen über die physikalischen Grundlagen für die Deposition von Aerosolen in den Atemwegen gelten in erster Linie für kugelige Tröpfchen von der Dichte 1, sind aber auch auf grundlegende Überlegungen für Partikel von kristallinem Charakter übertragbar, auch wenn sie für diese nicht den gleichen quantitativen Aussagewert haben.

Im folgenden werden die Ausscheidungsmechanismen und damit die mikroskopische Struktur und die Physiologie der Tracheobronchialwände betrachtet.

Zunächst sei der Ausdruck Clearance definiert (45), den man, wie folgt, mathematisch fassen kann:

$$R = V \cdot D \quad (\text{Teilchenzahl/Min}) = (\text{mm/Min}) \cdot \text{Teilchenzahl}$$

R bezeichnet die Clearance-Rate, das heißt die Anzahl der Partikel, die den Oropharynx in der Zeiteinheit von einem bestimmten Abschnitt des pulmonalen Luftwegs aus erreichen. Dabei ist V gleich der effektiven linearen Partikelgeschwindigkeit längs dieses Atemwegsabschnittes und D gleich der linearen Dichteverteilung der inhalierten Partikel längs dieses Atemwegsabschnittes.

Als wesentlichster Faktor erscheint bei der Untersuchung der Clearance das Flimmerepithel, welches den Tracheobronchialbaum bis zu den Bronchioli terminales auskleidet, wo es schließlich in kubisches, nicht mit Zilien besetztes Epithel übergeht, so daß die respiratorischen Abschnitte der Lunge auf die reinigende Funktion des Flimmerepithels verzichten müssen.

Die weitaus häufigsten Untersuchungen am Flimmerepithel der Atemwege sind an Ratten durchgeführt worden, und sie ergeben Mucus- und Partikeltransportgeschwindigkeiten von 12-16 mm pro Minute in der Trachea (23, 9).

HERMANN (20) berichtet über röntgenologische Untersuchungen, wonach schwere Kontrastmittel in 30 Minuten über eine Strecke von 40-50 cm befördert werden.

Differenziertere Angaben machen spätere Autoren. So erhält DAHLHAMN (8, 11) bei seinen Versuchen mit Ratten und Guinea-Schweinen in einer Feuchtigkeitskammer mit einer relativen Luftfeuchtigkeit von 95-97 % und einer Temperatur von 31-35°C Mucustransportgeschwindigkeiten von 11-16 mm pro Minute, in der Trachea bei Schlagfrequenzen von 1300-1500 pro Minute.

Die weite Spanne in der letztgenannten Geschwindigkeitsangabe erklärt sich aus Untersuchungen an Tracheen bei verschiedenen Temperaturen. Hierfür macht IRAVANI (23) aufschlüsselnde Angaben, indem er bei 4°C keine Aktivität des Flimmerepithels feststellt und bei 4-8°C vereinzelte kleine Aktivitätszentren

in der betrachteten Trachea. Bei 20° - 22° ist die gesamte Schleimhaut mit flimmernden Zentren übersät, während die Schlagfrequenz bei 38° - 40° ihr Maximum erreicht, um dann bei 42° - 44° rapide abzunehmen und zum irreversiblen Stillstand zu kommen.

Die Ziliartätigkeit in den Wänden des Tracheobronchialbaums ist in ihrer Gesamtheit kranial gerichtet - die von Nase und Pharynx kaudal -, wobei sich benachbarte Zilien in plurizellulärer Koordination zu metachronen Feldern zusammenschließen. Die Längsachse dieser aktiven Streifen ist in der Richtung des Flimmerschlags orientiert. Die Richtung des Flimmerschlags weicht in den geradlinig verlaufenden Abschnitten der Luftwege spitzwinklig von der Längsachse des Luftkanals ab. Außerdem differieren die Frequenzen der einzelnen metachronen Felder voneinander, da man in ihrer Aktivität eine effektive und eine Erholungsphase unterscheiden muß. Die Frequenzunterschiede sind in der Trachea jedoch weniger markant ausgedrückt als in den distalen Abschnitten des Bronchialbaums, welches wiederum zur Folge hat, daß die Transportkapazität des Flimmerepithels von distal nach proximal zunimmt und in der Trachea gegenüber den terminalen Bronchiolen etwa 20-40 mal größer ist. Der proximale Frequenzanstieg wird in Verbindung gebracht mit der von distal nach proximal abnehmenden Wandfläche und der dadurch zu bewältigenden anfallenden Schleimmenge. Im Zahlenbeispiel ausgedrückt, gibt IRAVANI bei einer Temperatur von 35°C für die terminalen Bronchiolen von Ratten eine Flimmerfrequenz von 360-420 Schlägen pro Minute und in der Trachea von 1200-1300 Schlägen pro Minute (25).

NEGUS hebt die Bedeutung der ziliaren Funktion für die Clearance besonders für die Trachea und die großen Bronchien hervor, die mehr oder weniger rigide Knorpelwände besitzen, während in den kleinen Bronchiolen die Muskulatur mit die Funktion der Reinigung übernehmen soll. Die Clearance scheint während der Inspiration stattzufinden, da bei der Expiration sich die Lumina der Luftwege verengen (34).

Wenn hauptsächlich die Muskulatur der Bronchiolen für die Reinigung von Partikeln in diesen knorpelfreien Abschnitten ver-

antwortlich gemacht wird und diese gerade während der Expiration die Lumina verengt und die Bronchiolen verkürzt, dürfte der Abtransport von Mucus und Partikeln aus diesen peripheren Abschnitten der Atemwege für die Expirationsphase angenommen werden, während das Flimmerepithel seine Transportfunktion besonders in der Inspirationsphase voll entwickeln kann (22/34).

Die Verkürzung und Verengung der Bronchiolen ermöglicht aber auch gleichzeitig die Mischung der Luft aus den sogenannten toten Räumen mit derjenigen in den Alveolen. Durch die Kontraktion der Muskulatur wird die Luft nicht allein nach außen geführt, sondern in Form eines 'blow back' nach innen in die Alveolen zurück.

Das quantitative Ausmaß zufälliger oder induzierter Hustenstöße im Rahmen der Clearance des Atemtraktes scheint nicht geklärt zu sein. Durch Verengung und Verkürzung der Trachea und der größeren Bronchien während des Hustens entstehen in den Atemwegen Strömungsgeschwindigkeiten, die an den Wert der Schallgeschwindigkeit heranreichen. Untersuchungen der 'Task Group on Lung Dynamics' (46) weisen darauf hin, daß bereits auf die Mucosa des Tracheobronchialbaums gelangte Partikel durch Husten oder Niesen abgelöst und dann in den Nasensinus oder in der Eustachischen Röhre abgelagert werden können.

Verständlich ist, daß das Phänomen des Hustenreflexes bei einer gewollten Deposition von Partikeln, wie es bei der spontanen Inhalationsbronchographie der Fall ist, ausgeschaltet werden muß, da es unweigerlich der Abscheidung von Partikeln entgegenwirkt.

Über die Clearancemechanismen des nicht mit Flimmerepithel ausgekleideten respiratorischen Traktes des Bronchialbaums, also den alveolären Abschnitten, gibt es bisher keine einheitlichen, ganz zufriedenstellende Aussagen.

BRUNDULET (5) bestätigt frühere Hypothesen, wonach die Wanderung freier und bereits phagozytierter Partikel - das Auftreten von Makrophagen ist in den Alveolen häufig - durch einen Flüssigkeitsfilm an den Wänden der Alveolen und dem distalen, nicht mit Flimmerepithel ausgekleideten Teil der Bronchioli respira-

torii unterstützt wird, der sich auf die mit Flimmerepithel ausgekleideten Abschnitte des Bronchialbaums hinbewegt. Dieser Flüssigkeitsfilm wird fortwährend von einer Exsudation aus den Kapillaren des Alveolarbereichs genährt, was die Bewegung des Films und die Richtung der Bewegung verständlich macht.

In den terminalen Bronchiolen überschreitet ein Teil dieses Films die Grenze des Flimmerepithels. Dieser Anteil benetzt auch das übrige Bronchialepithel, wo er schließlich von der mukösen Sekretion der bronchialen Drüsen unterhalten wird.

Ein anderer Teil dieses in proximaler Richtung fließenden Films tritt unter dem Saum des Flimmerepithels in den terminalen Bronchiolen hindurch und geht in die interstitielle Flüssigkeit über, bevor er die peripheren lymphatischen Gefäße erreicht und am Lymphstrom teilhat. Die freien und phagozytierten Partikel werden dieser Hypothese zufolge durch diesen ständigen Flüssigkeitszufluß aus den Alveolen herausgeschwemmt. Die nicht über das Flimmerepithel eliminierten Teilchen dürften dem Lymphstrom folgend hauptsächlich die Hiluslymphknoten erreichen, zu einem gewissen Teil aber auch auf lymphatischen Wege andere Organe wie Leber und Milz erreichen. Außerdem sollen Partikel den lymphatischen Fluß auch über lymphatische Foci erreichen, die in großer Zahl in den peripheren Wänden des Bronchialbaums anzutreffen sind.

Neben dieser Aussage steht die Hypothese, daß mit Teilchen beladene Makrophagen den Transport aus dem alveolaren Bereich übernehmen. Dem steht jedoch entgegen, daß die Zahl der Makrophagen in diesem Bereich nicht im Verhältnis steht zu der im Alveolarraum eventuell deponierter Teilchen und daß daneben die Fähigkeit beladener Makrophagen zu amöboider Bewegung reduziert ist. Außerdem besitzen die alveolären Phagozyten eine geringere Bewegungsfähigkeit als zum Beispiel die peritonealen Makrophagen.

Eine weitere Hypothese, die an die von BRUNDULET erörterte Möglichkeit erinnert, versucht die alveoläre Clearance dadurch zu erklären, daß der alveoläre Flüssigkeitsfilm aufgrund seiner kohäsiven Eigenschaft durch die Aktivität des proxima-

len Flimmerepithels aus dem alveolaren Bereich herausgezogen wird. Diese Theorie vermag allerdings nicht den Abtransport von Zellen und Partikeln aus dem alveolären Bereich in die subpleuralen, perivaskulären und peribronchialen Lymphwege zu erklären. Das gleiche gilt für die Annahme, daß der alveoläre Fluß durch die ständige Expansion und Kontraktion des respiratorischen Traktes in Richtung auf die terminalen Bronchiolen forciert wird.

Eine schließlich vierte Hypothese über den Abtransport des alveolären Flüssigkeitsfilms zeigt Parallelen zum Lymphatischen Transport in den Extremitäten und anderen Organen und beruht auf der Annahme, daß ein anwachsender interfazialer und elastischer Zuggradient entlang der alveolären Wände entsteht, wenn die Lungenläppchen während der Inspiration expandieren. Hierbei tritt gegenüber dem zentrilobularen, subpleuralen und perilobularen Gewebe ein Druckgradient auf, welcher einen Flüssigkeitsfluß auch in die peribronchialen Lymphwege zuläßt.

Eine annähernd quantitative Feststellung trifft schließlich die 'Task Group on Lung Dynamics' (46), indem sie berichtet, daß von schnelllöslichen Teilchen zwei Drittel der deponierten Menge in den Gastrointestinaltrakt gelangen und ein Drittel im zirkulierenden Blut anzutreffen sind.

Bei der Verwendung unlöslicher Teilchen werden auch wiederum nach kurzer Zeit zwei Drittel der abgelagerten Menge nach Verschlucken über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden, während ein Sechstel während des ersten Tages dem Gastrointestinaltrakt zugeführt wird und das verbleibende Sechstel eine relativ lange Retention mit einer biologischen Halbwertszeit von 120 Tagen erfährt (46).

Diese Ergebnisse folgen einer Untersuchung mit radioaktiv gemachten Substanzen. Die genauen Untersuchungen mit festen Partikeln werden durch den Umstand erschwert, daß sich zum Beispiel in vitro und in Wasser nicht lösliche Stoffe dennoch in Körperflüssigkeiten, vor allem aufgrund enzymatischer Angriffe, lösen können.

Grundsätzlich ist die Clearance von Substanzen aus dem Tracheobronchialbaum vom Abtransport der Partikel aus den respiratorischen Atemwegen mittels des Schleimflusses (14), einer bronchiolaren Muskelaktivität (22/34/35), der Aktivität des Flimmerepithels (7/19/21/23) und daneben dem lymphatischen Abtransport abhängig. Weiterhin sind die chemischen und physikalischen Faktoren zu beachten, wie Löslichkeit der Partikel, die Haftung der Partikel an den Bronchialwänden, die Dichte der Partikel und die mechanischen Angriffspunkte, die ihre morphologische Struktur den Zilien bietet.

Schließlich sollte beachtet werden, ob die deponierten Substanzen eine Änderung im pH-Wert des Mucus bewirken, da ein großer Abfall des pH-Wertes eine Verlangsamung der ziliaren Aktivität verursacht. Ob gleichzeitig der Schleim- und Partikeltransport herabgesetzt wird, ist nicht sicher, da nach DAHLHAMN (8) beide Funktionen, also die Ziliartätigkeit und der Schleimtransport, bis zu einem gewissen Grad voneinander unabhängig sind. Es kann z.B. der Schleimtransport vermindert sein, ohne daß die ziliare Aktivität beeinträchtigt ist.

Da - wie bereits aus den erklärenden Diagrammen zur Deposition hervorgeht - nur sehr kleine Partikel im alveolären Bereich eine Abscheidung erfahren und für die Deposition der Partikel von der Größenordnung $1\mu - 10\mu$ und ebenso $1\mu - 5\mu$, wie sie zur spontanen Inhalationsbronchographie verwendet werden, fast ausschließlich die proximalen, mit Flimmerepithel ausgekleideten Abschnitte des Tracheobronchialbaums infrage kommen, ist als verantwortlicher Clearance-Faktor nach der spontanen Inhalationsbronchographie hauptsächlich die Kapazität des Flimmerepithels anzusehen.

Aus diesem Grund soll im Anschluß an die bisherigen Betrachtungen noch auf mögliche schädigende Einflüsse auf das Flimmerepithel hingewiesen werden. Hier sind vor allem Umwelteinflüsse im weitesten Sinn in Betracht zu ziehen, nach welchen man eine Veränderung in der ziliaren Aktivität zu erwarten hat. Für die Clearance von festen - oder auch flüssigen - Kontrastmittelpartikeln bedeuten derartige Veränderungen unter Umständen eine Verlängerung der Ausscheidungszeit der Teilchen

aus dem Tracheobronchialbaum (9/10/11).

Von entscheidendem Einfluß auf das Flimmerepithel ist das Rauchen, insbesondere bei chronischen und starken Rauchern, anzusehen. Obwohl im Tierexperiment eine geringe Tabakrauchkonzentration, der das Flimmerepithel ausgesetzt wird, zu einer Stimulierung der ziliaren Aktivität führt, verursacht eine längere Präsenz hochkonzentrierten Tabakrauchs eine vollkommene Paralyse der ziliaren Bewegung.

DAHLHAMN et al. (9/10/11) weisen vor allem auf die toxische Wirkung von Acrolein hin, eine im Zigarettenrauch enthaltene Substanz, die bei chronischem Einfluß auf das Flimmerepithel in diesem Läsionen setzt, welche dem pathologischen Bild der chronischen Bronchitis ähneln. Es kommt dabei zu einer mehr oder weniger intensiven Verstümmelung oder gar totalem Verschwinden der Zilien an den tracheobronchialen Wänden.

Gleichzeitig, da sich eine partielle oder komplette Ziliostase unter dem Einfluß schädigender Gase - und hier sei neben dem Acrolein auch an SO_2 gedacht - nimmt die Mucusproduktion zu und der Mucus wird auffallend flüssiger. Nach BATTISTA und KENSLER (27) dürfte die Abnahme der Viskosität des Mucus während der ziliaren Lähmungserscheinungen einer Erhöhung der Transportkapazität für den anfallenden Schleim in den Atemwegen reichen.

Es scheint jedoch nicht geklärt, inwieweit die erhöhte Produktion eines dünnflüssigen Mucus die ausfallende ziliäre Aktivität unter genannten schädigenden Einflüssen kompensieren kann.

Wahrscheinlich wird man bei Patienten, die derartig chronische Schädigungen des Flimmerepithels davongetragen haben und einer Bronchographie ausgesetzt werden, doch eine verlangsamte Clearance der Kontrastmittel aus dem Tracheobronchialbaum zu erwarten haben (9).

C. ÜBER NEUE METHODEN ZUR RÖNTGENOLOGISCHEN DARSTELLUNG DES TRACHEOBRONCHIALBAUMES

1. Geschichtliche Entwicklung und Literaturvergleich dieser Methoden und der vorgeschlagenen Kontrastmittel

Der grundlegende Versuch zur Darstellung des Tracheobronchialbaumes durch ein Kontrastmittel gelang zum ersten Mal SPRINGER 1906 (44) an Hunden.

Die landläufige Methodik für die Bronchographie mit flüssigen jodierten Kontrastmitteln entwickelt sich über die Versuche von LYNNAH und STEWART von 1921 (30) mit einer Suspension von Wismutpulvern in Öl, welche bereits die Darstellung eines Lungenabszesses im Röntgenbild zuließen, und das Aufgreifen dieses Gedankens von FORESTIER, LEROUX und SICARD (18), die Jodöle als Kontrastmittel einführten. Die mit dieser Methodik verundenen Kompliziertheiten bei ihrer Durchführung und dem daraus resultierenden Vorbehalt, diese Untersuchung fast ausschließlich in besonders gut ausgestatteten Röntgenabteilungen durchzuführen sowie den möglichen postdiagnostischen Komplikationen, hat seit Jahrzehnten dazu angeregt, zu einer wesentlichen Vereinfachung dieser Untersuchungsmethode zu kommen, die unter komplikationsloseren Bedingungen auch eine wesentlich breitere Verwendung finden könnte. Unter die postdiagnostischen Symptome fallen die Bildung von Flüssigkeitszylindern und die damit verbundene mögliche Ostruktion der Luftwege, die Verschleppung des liquiden Kontrastmittels auf die Gegenseite bei Hustenstößen, die zu nachteiligen Folgen der Pulmonalfunktion führen können und schließlich die mögliche Alveolarausfüllung mit Kontrastmittel, das aufgrund seiner geringen Viskosität leicht in tiefer gelegene Lungenabschnitte abfließen kann (42).

JACKSON (24) gelang 1918 die erste Einblasbronchographie, indem er Wismutpulver durch das Bronchoskop in den Bronchialbaum einblies. Nach weiteren Versuchen von AHVENAINEN (1), der 1937 eine Inhalationsbronchographie mit vernebelter wässriger

ger Cholegnost-Lösung (Tetraiodphenolphthalein) im Tierexperiment versuchte, dabei allerdings lediglich eine nicht zufriedenstellende Verschattung über dem ganzen Lungenfeld (offensichtlich Ausdruck einer alveolaren Deposition) erhielt, und daher diese Methode aufgrund des schlechten Resultates für die praktische Anwendung im klinischen Bereich ausschloß, sind vor allem seit Mitte der sechziger Jahre insbesondere in den USA Bestrebungen im Gange, mit schwermetalligen Substanzen eine Methodik für die Inhalationsbronchographie zu entwickeln.

Tantal hatte bereits seit den fünfziger Jahren in der orthopädischen Chirurgie als Baumaterial von Endoprothesen u.a. Eingang gefunden. Das Ausbleiben von Berichten über gewebsschädigende Einflüsse von Tantal dürfte schließlich dazu bewogen haben, einen feinen Tantalstaub für experimentelle Bronchographien zu verwenden. Dafür sprechen auch die Untersuchungen von ROSCHIN, der toxische Veränderungen in Form akuter oder chronischer Reaktionen sowohl an Absorptionsorten als auch generell unter anderem für Aerosole von Tantal nicht feststellen kann. Die insbesondere von NADEL und CLARKE (31) durchgeführten Bronchographien mit Tantalstaub, im Tierexperiment mit Kaninchen und an Patienten, geschah durch Einführung eines Katheters, mit entsprechender anaesthesistischer Vorbereitung in zu untersuchende Lungenabschnitte, und damit kam es zu einer selektiven Darstellung des Bronchialbaumes. Die Autoren berichten über Spuren von Tantal in den Lungen bis zu neun Monaten ohne signifikante Reaktionen. Allein ein Patient zeigte eine kleine lokalisierte fibröse Reaktion auf Tantal, jedoch keine generalisierte Veränderung (26/33). Die an Patienten durchgeführten Bronchographien - hier müßte man präzisierend von einer Einblasbronchographie sprechen - geschahen an solchen Patienten, die sich ohnehin einer Lungenoperation unterziehen sollten, so daß postoperative histologische Untersuchungen möglich wurden.

NADEL sieht als Vorteile bei der Anwendung von Tantal zur Bronchographie die gute Haftung an der Mukosa an, weiterhin die Tatsache, daß sich Details der Atemwege sehr gut darstellen lassen, ohne daß Atemwegsabschnitte, wie mit liquiden Kontrastmitteln möglich, gefüllt werden und obturieren, d.h. Tantal

beeinträchtigt die Atemfunktion nicht, und schließlich sieht er keine signifikanten Hinweise auf eine lokale oder generelle toxische Wirkung.

KAMMLER et al. bestätigen die obigen Aussagen, was die Toxizität von Tantal betrifft, fanden jedoch im Tierexperiment, daß es zu irreversiblen Tantalablagerungen nicht nur im Lungengewebe, sondern auch in den mediastinalen Lymphknoten kommen kann. Diese Tatsache folgt einer primären alveolaren Deposition von Tantalpartikeln bei verwendetem Tantalstaub mit Teilchengrößen von $2-5\mu$. Um einer Ablagerung in den Alveolen aus dem Wege zu gehen, schlägt KAMMLER (26) für Tantal Partikel von 10μ vor, welche weiter proximal im Bronchialbaum abgeschieden werden. Es muß hinzugefügt werden, daß KAMMLER die von NADEL erarbeitete Methodik der Tantaleinblasung vereinfacht hat, indem er monodispersen Tantalstaub inhalieren ließ. Der Vorteil der Inhalationsbronchographie besteht neben der besseren Diagnostik von eventuellen pathologischen Veränderungen in einer gleichzeitigen Aussage über die Lungenfunktion, da eine reduzierte Ventilation in bestimmten Lungenabschnitten automatisch zu entsprechend weniger differenzierten Bronchogrammen führt.

Für die Tantalclearance gibt KAMMLER (25/26) nach einer Inhalation von 2-5g Tantal eine Zeit von 48 Stunden an, nach der röntgenologisch keine Restmengen des Kontrastmittels länger zu beobachten sind.

NADEL (33) berichtet über Clearancezeiten von 4 Tagen an 9 Patienten (ebenso SAILER et al. (42)), bei denen der eingeblasene Tantalstaub auf Atemwege von 2 mm Durchmesser und größer beschränkt blieb. An weiteren 17 Patienten, bei denen Tantal auch weiter peripher appliziert wurde, ergaben sich Clearancezeiten von 7 Tagen. Als Aussagezeugnisse dienten Röntgenaufnahmen in entsprechenden Zeitabständen.

Auf eine Verzögerung der Clearance wird prinzipiell für geschädigte Areale im Bronchialbaum hingewiesen, z.B. durch die Präsenz eines Karzinoms, einer Bronchitis oder von Bronchiektasen. Husten beeinflusst die Tantalclearance nicht; ein

Hinweis auf die gute Haftung an den Bronchialwänden.

DILLEY (15) grenzt noch einmal die Vorteile der Tantalbronchographie gegenüber den bisher gebräuchlichen flüssigen Kontrastmitteln am Beispiel der folgenden pathologischen Veränderungen ab: Im Falle einer Trachealstenose kann das flüssige Kontrastmittel leicht die stenotische Trachea verlegen und schließt die Gefahr nicht aus, den Luftweg zu obturieren. Diese Gefahr ist für Tantal minimal.

Beim Verdacht auf ein bronchogenes Karzinom kann bei klinischen Symptomen eine Bronchoskopie keine Abnormitäten zeigen, ebenso wie eine Tomographie negativ ausfallen kann. Tantal würde jedoch mit einem hohen Erwartungsgrad die Obstruktion passieren und, da es gut an der Bronchialwand haftet, auch den postobstruktiven Atemwegsabschnitt darstellen.

Ebenfalls läßt sich das Emphysem mit Hilfe von Tantal gut darstellen.

DILLEY (15) weist weiter darauf hin, daß mit einem Focus der Röntgenröhre von ca. $60\ \mu$ bei primärer Vergrößerung sich in vivo eine ca. 10-fache Vergrößerung der Bronchiolen erreichen ließ, und Luftwege von $500\ \mu$ Durchmesser zur Darstellung kamen.

Neben den Versuchen der Einblas- und Inhalationsbronchographie mit Tantal berichtet FISCHER (17) über eine Aerosol-Bronchographie mit Kontrastmitteln, die in der herkömmlichen Bronchographie Anwendung finden, namentlich Propylidon (der N-Propylester der 3,5-dijodo-4-pyridon-N-essigsäure).

Er brachte dazu das flüssige Kontrastmittel in eine Sprayflasche ein, so daß es durch ein Treibgas zerstäubt und direkt appliziert werden konnte. Dabei dürften aber unter Umständen die verwendeten Treibgase für eine inflammatorische Reaktion der Lungen, der Bronchien und eine Hyperplasie der regionalen Lymphknoten an den Versuchstieren verantwortlich gemacht werden.

PARRISIUS et al. (38, 39) entwickelten eine Methode zur spontanen Inhalationsbronchographie mit jodierten Kontrastmittelpulvern. Trotz der geringeren röntgenologischen Dichte der

jodierten Substanzen gegenüber Tantal - es sei auf die umseitigen vergleichenden Röntgenaufnahmen verwiesen - erhielten die Autoren sehr zufriedenstellende Beschlagstracheobronchogramme (ebenso SAILER et al. (42)), die auch kleine Kontur-unregelmäßigkeiten und -unterbrechungen bis hin zu den Lobular-bronchien erkennen ließen. Im wesentlichen dürfen für die Stäube von jodierten Kontrastmitteln die gleichen Vorteile wie für Tantal gegenüber der herkömmlichen Bronchographie mit liquiden Kontrastmitteln herausgestellt werden.

Als Kontrastmittel wurden die folgenden verwendet:

1. N-(1-Propyl-2,3-diol)-3,5-dijod-4-pyridon
3,5-dijod-4-pyridon (Hytrast^R)
+ Methylzellulose und einer Teilchengröße von 2 - 10 μ .
2. 3,5-Dijod-4-pyridon mit einer Teilchengröße von 5 - 10 μ
und
3. N-(1 Propyl-2,3-diol)-3,5-dijod-4-pyridon mit einer Teilchengröße von 2 - 5 μ .

Diese Pulvertypen wurden mittels eines Zerstäubers in der einzuatmenden Luft suspendiert und so im Tierexperiment an Hunden mit der Luft als Vehikel durch die Spontanatmung dem tierischen Bronchialbaum zugeführt. Es wurden für eine Bronchographie 4 - 10 g der Substanzen benötigt.

PARRISIUS et al. (39) berichten über eine sehr gute Haftung der Pulver an den Tracheobronchialwänden. Die im Anschluß an die Bronchographien gemachten histologischen Untersuchungen weisen auf keine Gewebsschädigungen durch die genannten Pulver hin.

Die Beschlagsbronchographien, die man mit den Pulvertypen 1 und 2 erhielt, ergaben Darstellungen des Tracheobronchialbaumes bis zu den Subsegmentbronchien, während die Verwendung des Pulvertyps 3 mit einer ausschließlichen Partikelgröße von 2 - 5 μ ein Vordringen des Kontrastmittels bis zu den subsegmentalen Aufzweigungen ermöglicht. (In Anlehnung an diese Ergebnisse wurde für Hytrast eine Partikelgröße von 2 - 5 μ

eingeführt.) Alveolare Abscheidungen lassen sich aus den gemachten Bronchogrammen nicht herauslesen.

Für die Clearance nach der Applikation dieser Pulvertypen werden im Fall von Typ 1 und 2 Zeitwerte von 4-6 Stunden beschrieben; danach sind die Kontrastmittel vollständig aus dem Tracheobronchialsystem eliminiert.

Für den weiter peripher eindringenden Pulvertyp 3 erhielt man Clearancezeiten von 6-8 Stunden. Die größere Zeitspanne erklärt sich durch die periphere Abscheidung und die damit verbundene längere Wanderungsstrecke.

Aus diesen Angaben geht im Vergleich zu den für Tantal gewonnenen Ergebnissen ein deutlicher Unterschied in den Clearancezeiten hervor:

Während für Tantal Zeitwerte von 48 Stunden angegeben werden bis der gesamte Tracheobronchialbaum, soweit dies röntgenologisch zu beurteilen ist, von Kontrastmittel gereinigt ist, liegen die Werte für Hytrast und die Pulvertypen 2 und 3 bei 4-8 Stunden (39). Zu beachten ist jedoch, daß im Falle der Tantalbronchographie Patienten die Probanden waren und Hunde im Falle der Bronchographie mit den jodierten Kontrastmitteln (39). Fraglich muß aber bleiben, ob die Leistungen des Flimmerepithels sich zwischen Mensch und Hund tatsächlich um 600 % - 1200 % unterscheiden, wie aus den zeitlichen Angaben hervorgeht, abgesehen von den anatomischen Unterschieden der Tracheobronchialbäume von Mensch und Tier. Es darf auch darauf hingewiesen werden, daß sich die inhalierten Kontrastmittelmengen unterscheiden. Sie liegen für Tantal bei 2-5 g und für die Pulvertypen 1-3 bei 4-10 g (39).

Es dürfte wahrscheinlich sein - und das zeigen auch die umseitigen elektronenmikroskopischen Aufnahmen von Tantal und Hytrast -, daß Tantal bei seiner hohen Dichte von $16,8 \text{ g/cm}^3$ für den Angriff der Zilien des Flimmerepithels zu wenige mechanische Angriffspunkte bietet und dadurch eine verzögerte Clearance erklärt werden muß. Über eine längere Verweildauer von Tantal und Wolfram in den Atemwegen gegenüber Hytrast

berichtet auch SAILER et al. (42). Die Aufnahme von Hytrast mit einer Dichte von $2,83 \text{ g/cm}^3$ (Best. mit Cyclohexan), demonstriert deutlich die Kristallstruktur der Substanz, seine markanten Kanten und Ecken. Eine eventuelle bessere Haftung von Hytrast gegenüber Tantal an der Mukosa dürfte sich aus den größeren Kantenlängen von Hytrast und den dadurch größeren Seiten- und Auflageflächen erklären, während die Kantenstruktur von Tantal sehr unregelmäßig erscheint und die Tantalpartikel als solche rundlich (Photos S. 32,1 und S. 34,1).

Das Verhältnis von Tantal- und Hytrastpartikel zur Zilienlänge zeigen, ebenso wie die hygroskopische Reaktion bei dem zu dick geschichteten Hytrast, die Aufnahmen von Präparateschnitten auf Seite 35 und 36.

Auch die bewiesene Retention von primär in den Alveolen deponierten Tantal im Lungengewebe bzw. in Hiluslymphknoten dürfte ein Argument dagegen sein, eine Tantal-Inhalationsbronchographie allzu häufig zu wiederholen (26).

Nachdem PARRISIUS et al. (39) keine Ablagerung der von ihnen verwendeten Kontrastmittel im Lungengewebe nachweisen konnten, - und eine primäre alveolare Deposition auch bei diesen Fulvertypen nicht ausgeschlossen werden kann, sondern eher angenommen werden muß, da die Partikel leichter sind und weiter fliegen, darf angenommen werden, daß diese Kontrastmittel auch zufriedenstellend aus dem respiratorischen Trakt eliminiert werden. Es sei hier auch an die Clearanceerfahrungen der 'Task Group on Lung Dynamics' (46) mit löslichen, hygroskopischen und unlöslichen Kontrastmitteln hingewiesen, wonach unlösliche Partikel eine längere Clearancerate beanspruchen, bis letzte Rückstände vollständig aus dem Bronchialsystem eliminiert werden, während diese Zeitspanne für lösliche bzw. hygroskopische Substanzen kleiner ist. Hierbei sind allerdings keine genauen Angaben über den Grad des hygroskopischen Verhaltens in Abhängigkeit von der Clearancerate gemacht worden.

Eine mögliche Erklärung sieht diese Gruppe in einer peribronchialen Ausscheidung der in die Alveolen gelangten Partikel. Es wäre zu untersuchen, inwieweit dieser zusätzliche Clearancemechanismus auch für Hytrast mit seiner hygroskopischen Eigenschaft Geltung findet. Die Hygroskopie der Pulver wird anhand von Hytrast auch an den umseitig vergleichenden lichtmikroskopischen Aufnahmen des Pulvers verdeutlicht (S. 31-35), indem es einmal einer längere Zeit offenstehenden Flasche entnommen ist und ein anderes Mal einer neu geöffneten Flasche.

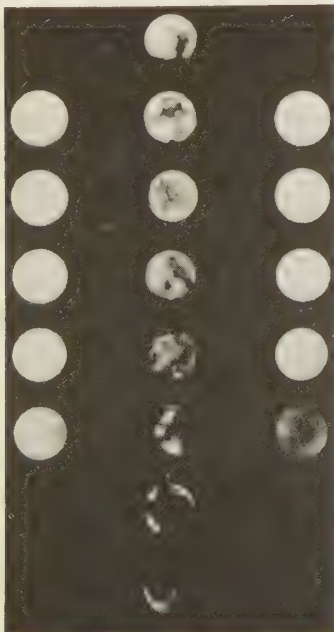
Um endgültige, quantitative Aufschlüsse über die Clearance des Tracheobronchialbaumes mit den verschiedenen Pulvertypen zu erhalten, bietet sich im Prinzip die radioaktive Markierung der entsprechenden Kontrastmittel an.

Neben diesen theoretischen Betrachtungen, die im wesentlichen einen Einblick in die physikalischen Gesetzmäßigkeiten für Deposition und Clearance geben und zum qualitativen Verständnis beider Mechanismen beitragen, sind zur Bestätigung ihrer Anwendbarkeit auf Partikel von kristallinem Charakter und zur quantitativen Aussage dieser Überlegungen Versuche in vitro und in vivo mit den Kontrastmitteln Hytrast und Tantal notwendig.

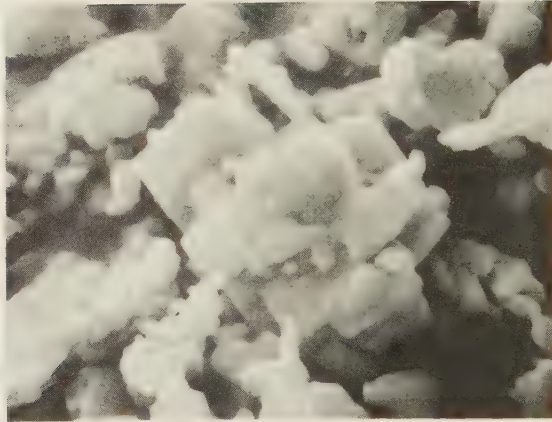
2. Photodokumentation der vorgeschlagenen Kontrastmittel

Röntgenologischer Dichtevergleich von Tantal und Hytrast.

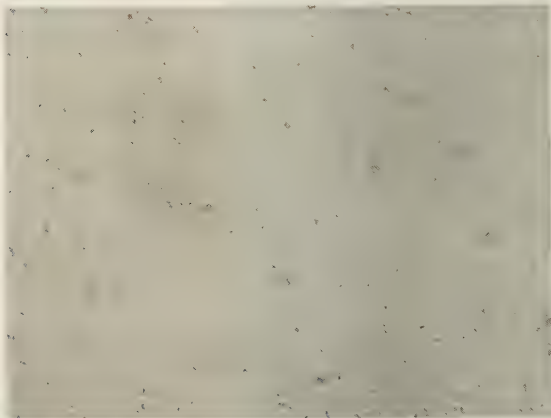
1. In der folgenden Verdünnungsreihe wird die röntgenologische Dichte von Tantal und Hytrast in Abhängigkeit von den Kontrastmittelmengen verglichen. Beide Kontrastmittel sind in Hütchen mit gleicher Bodenfläche gefüllt. In den beiden äußeren Reihen befindet sich Hytrast, in der Mittelreihe Tantal. Zur Erläuterung sind dem Photo die Mengenreihen gegenübergestellt. Es stellt sich heraus, daß 0,05 g beider Kontrastmittel die gleiche röntgenologische Dichte haben. Dies wurde noch einmal in einem hier nicht dokumentierten Versuch mit gleichen Mengen beider Kontrastmittel in verschiedenen Medien, Luft, Wasser und Öl, überprüft.



Hytrast	Tantal	Hytrast
	0,150	
0,50	0,1250	0,450
0,40	0,100	0,350
0,30	0,0750	0,250
0,20	0,050	0,150
0,10	0,040	0,050
	0,030	
	0,020	



1. Hytrast - elektronenmikroskopische Aufnahme mit dem Elektronenrastermikroskop AMR 1000 der Firma Leitz, Wetzlar - Vergrößerung: 3800 fach.



2. Hytrast - Lichtmikroskop Orthoplan Leitz - 250 fache Vergrößerung.
Keine Konglomeratbildung. Substanz einer neueröffneten Flasche entnommen.



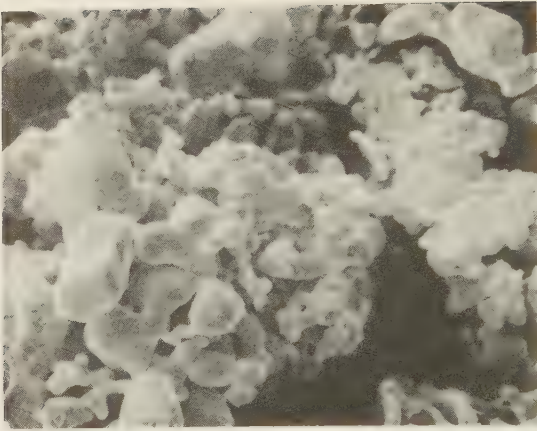
3. Hytrast - Lichtmikroskop Orthoplan Leitz - 250 fache Vergrößerung.

Deutliche Konglomeratbildung. Substanz aus längere Zeit geöffneter Flasche entnommen.

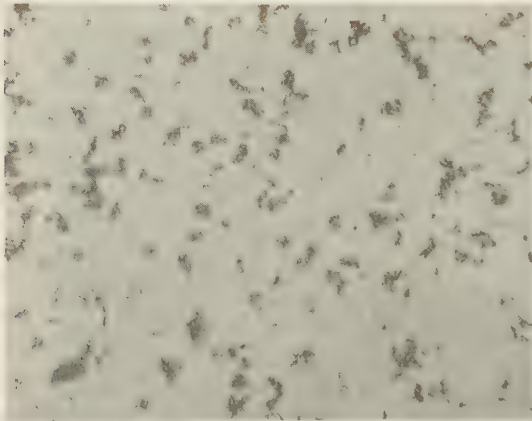


4. Hytrast - Lichtmikroskop Orthoplan Leitz - 400 fache Vergrößerung.

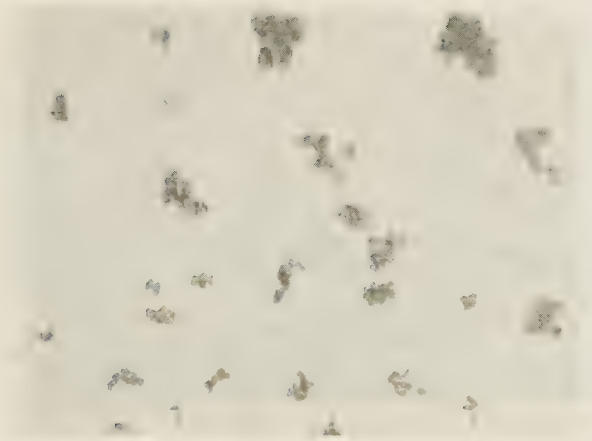
Die kristalline Struktur der Substanz tritt hervor.



1. Tantal - elektronenmikroskopische Aufnahme mit dem Elektronenrastermikroskop AMR 1000 der Firma Leitz, Wetzlar
Vergrößerung: 1700 fach.



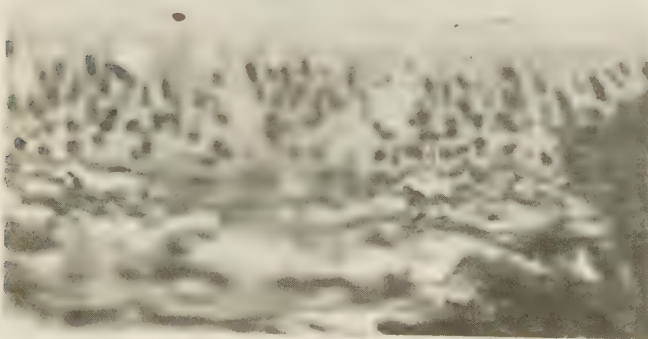
2. Tantal - Lichtmikroskop Orthoplan Leitz - 250fache Vergrößerung.



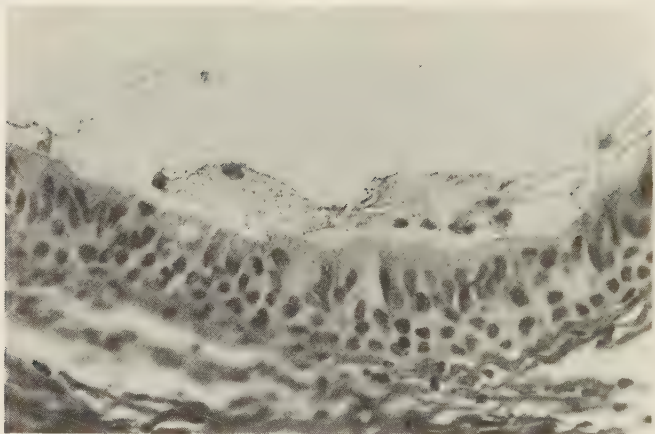
3. Tantal - Lichtmikroskop Orthoplan Leitz - 400fache
Vergrößerung.

Die obigen Aufnahmen von Hytrast- und Tantalpartikeln wurden mit der freundlichen Unterstützung der Firma Ernst Leitz GmbH, Wetzlar, angefertigt.

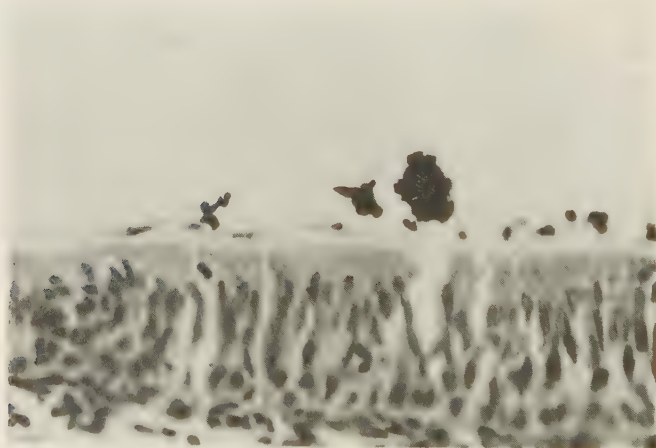
Die folgenden Aufnahmen von mikroskopischen Trachealpräparaten machen deutlich, wie sich Hytrast- und Tantalpartikel zum Flimmerepithel von Kälbertracheen verhalten.



4. Hytrastpartikel, in Mukus eingebettet, werden mit
dem Flimmerstrom transportiert.



5. Bei zu dick aufgetragenem Hytrast macht sich die hygroskopische Eigenschaft des Kontrastmittels in einer Zusammenziehung und -ballung oder wie im makroskopischen Präparat in einer Fahnenbildung des Mukus bemerkbar.



6. Man vergleiche das Größenverhältnis der Tantalpartikel zum Flimmerepithel mit Bild 4, wo das Verhältnis Hytrastpartikel - Zilien dargestellt ist.

D. VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN DER CLEARANCE VON HYTRAST-
UND TANTALPARTIKELN AM POSTMORTALEN FLIMMEREPITHEL VON
KÄLBETRACHEEN

1. Methodik

In Anlehnung an die Versuche BIRZLES (4), der anhand von Röntgenaufnahmen den Abtransport von feinen Bleispänen durch das Flimmerepithel an isolierten Kälbertracheen demonstrierte, wurde versucht, Versuchsbedingungen aufzustellen, um eine vergleichende quantitative Aussage über den Abtransport von Hytrast und Tantal durch das Flimmerepithel treffen zu können.

Es wurde die folgende Versuchsanordnung verwendet, die aus einer Feuchtigkeitskammer aus Plexiglas bestand, welche einem 10 Liter großen Wasserbad aus dem gleichen Material aufgesetzt war. Die Temperatur der Kammer konnte durch ein das Wasserbad erwärmendes Aggregat mit einem Thermostat reguliert und konstant gehalten werden. Die Regulation der Luftfeuchtigkeit wurde durch spaltweises Öffnen des Kammerdeckels erreicht. Temperatur und Luftfeuchtigkeit in der Kammer wurden mittels eines eingebrachten Thermo- und Hygrometers kontrolliert.

Als Medium für das Wasserbad diente physiologische Kochsalzlösung.

In Vorversuchen wurden die benötigten Belichtungswerte für die Röntgenaufnahmen festgestellt, die bei 38 KV, 16 mA und 50 msec lagen. Belichtet wurde mittels eines Deckenstativs und einer Mikrofocusröhre im Abstand von 135 cm unter Ausschaltung eines primären Vergrößerungseffektes.

Um die Trachealpräparate in einer Ebene zu erfassen, wurden sie mittels kleiner Nadeln auf Styroporplatten angeheftet, die am Kammerdeckel befestigt in die Feuchtigkeitskammer eingehängt wurden. Mit Hilfe dieser Anordnung konnten während jeden Versuchs vier Trachealpräparate gleichzeitig in die Kammer eingebracht werden. - Das Hängen der Präparate geschah in der Absicht, die Kontrastmittel gegen die Schwerkraft wandern zu lassen, nachdem diese Bedingungen beim ste-

henden bzw. sitzenden Patienten auch erfüllt werden.

Die Trachealpräparate wurden durch direkte Entnahme beim Schlachten der Kälber gewonnen und in einem feuchtigkeitsgesättigten Behälter transportiert. Bis zu ihrer Präparation und Verwertung im Versuch verstrichen durchschnittlich zwei Stunden. Das Flimmerepithel verliert erst nach 6 - 8 Stunden seine Aktivität, wenn es nicht vorher durch Austrocknen geschädigt wurde. Eine Schädigung während der Entnahme und Präparation wird weiterhin dadurch vermieden, daß man die Zilien nicht mechanisch verletzt.

Während der ersten Versuche wurden der Länge nach geteilte Trachealpräparate verwendet. Dabei ging man von dem Gedanken aus, an einem möglichst flachen Präparat eine umschriebene Fläche an seinem kaudalen Ende gleichmäßig mit dem Kontrastmittel beschichten und quantitativ gleiche Mengen im Abtransport beobachten zu können.

In Vorversuchen wurden Verdünnungsreihen von Tantal und Hytrast angefertigt, wobei sich herausstellte, daß gleiche Gewichtsmengen beider Kontrastmittel die gleiche röntgenologische Dichte abgaben (S. 31).

Anfänglich wurden in der oben beschriebenen Versuchsanordnung, nach einem mißglückten Versuch mit beiden Kontrastmitteln, allerdings nur der Abtransport von Hytrast untersucht. Nachdem sich die Versuchsergebnisse für signifikante Aussagen als unzulänglich erwiesen, verzichtete man darauf, unter diesen Versuchsbedingungen weitere vergleichende Versuche mit Hytrast und Tantal durchzuführen und ging zu einer anderen, weiter unten beschriebenen und im Bild dargestellten Versuchsbedingung über.

Exakt abgewogene Kontrastmittelmengen von 0,25 g für Hytrast wurden mittels einer Flächenschablone durch ein darüber gespanntes Netz aus einem feinmaschigen Nylongewebe den Präparaten aufgetragen. Obwohl die Kontrastmittelmengen auf ein Maß reduziert wurden, das noch eine relativ gute röntgenologische Darstellung ergab, fielen die Kontrastmittelschichten auf den Präparaten insbesondere für das viel leichtere und

röntgenologisch weniger dichte Kontrastmittel Hytrast gegenüber Tantal doch so dick aus, daß ein Abtransport durch das Flimmerepithel nicht zustande kam.

In Abänderung der Methodik auf Kosten der Quantität wurden schließlich unaufgeschnittene Trachealpräparate mittels eines Handzerstäubers mit Kontrastmittel durch die kranialen und kaudalen Lumina beschichtet und eine grob quantitative Verteilung des Kontrastmittels auf die Wände der Präparate dadurch erreicht, daß man den Handzerstäuber mit einer bestimmten Menge des Kontrastmittels füllte und dieses durch Zählen der gleich gehaltenen Luftstöße aus dem Zerstäuber auf die Präparate verteilte. Auf diese Weise wurden etwa 1 g des Kontrastmittels bei den durchschnittlich 30 cm langen Trachealpräparaten auf eine Fläche von c.a. $250-300 \text{ cm}^2$ verteilt.

Durch den Summationseffekt der Kontrastmittelpartikel auf der vorderen und hinteren Wand der Trachealpräparate auf den Röntgenaufnahmen stellten sich schwache Beschichtungseffekte dar. Die Clearance für die Kontrastmittel ließ sich an Kontrastmittelfronten, die sich während der Versuche bildeten, um zum kranialen Lumen hinzuwandern oder an der zunehmenden Anreicherung von Kontrastmittel am kranialen Lumen deutlich ablesen.

2. Auswertung der Ergebnisse mit der ersten Versuchsanordnung

Die an 40 Trachealpräparaten durchgeführten Versuche bei Kammertemperaturen von 28° - 37° C ließen lediglich an vier Tracheen eine Wanderung des Kontrastmittels feststellen.

Der Wert für die relative Luftfeuchtigkeit lag während der Versuche mit Kammertemperaturen von 35° - 37° C weit über 100 %. Bei diesen Versuchen wurde kein Abtransport des Kontrastmittels durch das Flimmerepithel festgestellt.

Die Aufnahmen während der Versuche bei gesenkter Kammertemperatur auf 30° - 31° C und reduzierter Luftfeuchtigkeit von 110 - 115 % lassen vier Aussagen zu:

1. Den kompletten Abtransport aus einem 30 cm langen Trachealpräparat in 60 Minuten
2. die nahezu vollständige Clearance in einem weiteren 30 cm langen Präparat in 120 Minuten,
3. einen Abtransport über 8,5 cm in 15 Minuten (S. 43, Bild 1 und 2) und schließlich
4. eine 45 Minuten Clearance über 15 cm.

Diese Werte bedeuten Transportgeschwindigkeiten von 0,25 - 0,55 cm pro Minute, und sie liegen bei weitem unter den vergleichbaren Werten anderer Autoren, die Werte von 0,6 - 1,8 cm/sec angeben (4/32/38).

Auch an einigen anderen Präparaten in weiteren Versuchen ließen sich leichte Anzeichen eines Transportes feststellen. Dies war an feinen Kontrastmittelsäumen an den kranialen Lumina der Trachealpräparate teilweise zu erkennen, ohne daß jedoch eine Abnahme des Wandbeschlags aus Kontrastmittel erkennbar war, was eine Aussage über den zeitlichen Verlauf der Clearance in diesen Fällen nicht zuließ.

Auffallend war, daß in den Versuchen bei 30° - 31° C und einer reduzierten Luftfeuchtigkeit neben den Präparaten, die eine Clearance bewiesen, andere auch stumm blieben. Dies ist aus den umseitigen Aufnahmen auch gut ersichtlich. Es ist weiter-

hin auffallend, daß diese stummen Präparate im Gegensatz zu den aktiven einen dichterem und grobkörnigeren Wandbelag aufweisen.

Vergleicht man die Kontrastmittelbeschläge und die zugehörigen Clearancewerte der aktiven Trachealpräparate miteinander, so muß man auch hier feststellen, daß das am feinsten beschichtete Präparat die beste Wanderungsgeschwindigkeit für das Kontrastmittel entwickelt.

Es muß daher angenommen werden - und dieses Bild bot sich beim Aufschneiden einer gut beschichteten Trachea, die eine geraume Zeit in der Feuchtigkeitskammer gehangen hatte - daß Hytrast bei zu dicker Beschichtung und zu hoher Luftfeuchtigkeit (wahrscheinlich bei Werten über 100 %) sich aufgrund seiner hygroskopischen Eigenschaft (im Experiment!) mit dem Mucus zu einem dickflüssigen Film vereinigt, der den Zilien des Flimmerepithels keine ausreichenden mechanischen Angriffspunkte mehr bieten kann.

An Spätaufnahmen von den aktiven Trachealpräparaten lassen sich auch mit Kontrastmittel angereicherte Mucusfahnen erkennen, die das Flimmerepithel nicht weiter abzutransportieren vermag.

Aus diesen Ergebnissen folgt die Konsequenz, die Luftfeuchtigkeit weiter zu reduzieren. Mit Hilfe eines Föns, der am unteren Ende der Kammer an einer seitlichen Öffnung angebracht wurde, und so die Kammer kontinuierlich mit Luft von Zimmertemperatur, die sich an der warmen Wasseroberfläche des Bades noch erwärmen konnte, durchströmte, ließ sich die relative Luftfeuchtigkeit auf Werte von 95 - 96 % reduzieren. Die während dieser Versuche herrschenden Kammertemperaturen lagen zwischen 28° und 30° C.

Trotz dieser offensichtlich optimalen Versuchsbedingungen, die zudem den in-vivo-Versuchen von DAHLHAMN (9) entsprachen, was Temperatur und Luftfeuchtigkeit anbelangt, konnte auch in diesen Experimenten keine Wanderung des Kontrastmittels festgestellt werden. Nach Abbruch dieser Versuche wurde bemerkt, daß die Trachealpräparate außerordentlich trocken waren.

Es muß deshalb angenommen werden, daß der in die Kammer eingeführte Luftstrom zu intensiv war und zu einem Abtrocknen der Präparate geführt und somit die Aktivität des Flimmer-epithels gelähmt hat.

Mit der verwendeten Versuchsanordnung war es nicht möglich, optimalere Versuchsbedingungen zu erlangen, die den physiologischen Gegebenheiten in der Trachea entsprochen hätten.

Die umseitigen Versuchsaufnahmen zeigen den Abtransport von Hytrast an unaufgeschnittenen Trachealpräparaten, die von ihren kranialen und kaudalen Lumina aus mit dem Kontrastmittel bestäubt wurden.

In der Darstellung des ersten Versuchs sieht man die deutliche Ausbildung von Kontrastmittelfronten und ihre Wanderung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. Die Kontrastmittelfronten stellen sich besonders gut im ersten Trachealpräparat dar, jedoch lassen die übrigen zwei Präparate ebenfalls Transportzeichen erkennen, wenn auch in geringerem Ausmaß (S. 43 Bild 1 - 4).

Im folgenden Versuch läßt sich die Transportkapazität der Trachealpräparate für das Kontrastmittel an der Ansammlung von Kontrast über die Versuchsdauer an ihren kranialen Lumina ablesen.



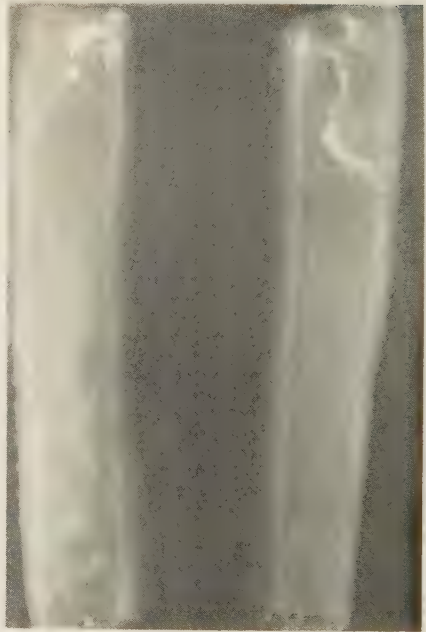
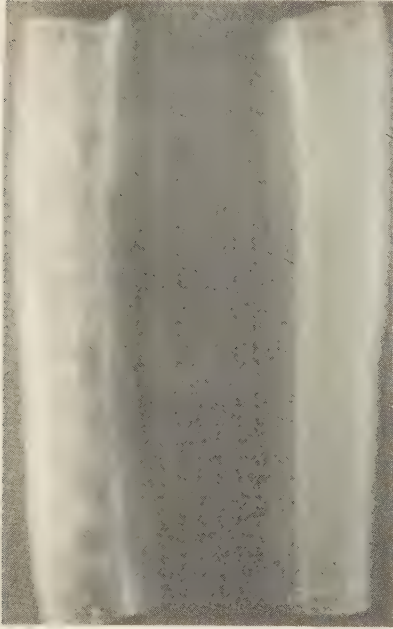
Aufnahme bei Versuchsausgangslage 2. Aufnahme nach 15 Minuten



Aufnahme nach 45 Minuten

4. Aufnahme nach 1h und 45 Minuten

Versuchsdemonstration aus der zweiten Versuchsanordnung



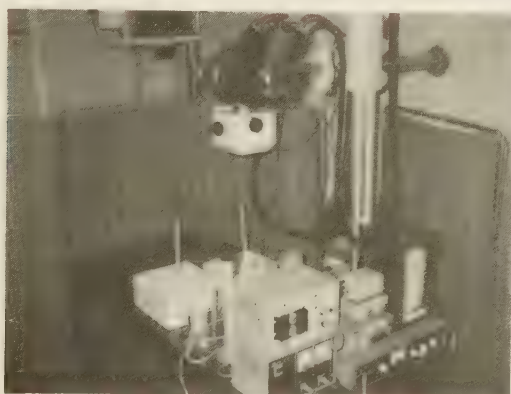
1. Aufnahme bei Versuchsausgangslage 2. Aufnahme nach 4 h, 40 min



3. Aufnahme nach 10 h, 5 min

4. Aufnahme nach 11 h, 50 min

Im Anschluß an die ersten Versuchsreihen mit Hytrast wurde eine neue Versuchsanordnung gewählt, die - wie aus der fotografischen Darstellung hervorgeht - aus einer bzw. zwei Styroporkammern von 25 x 30 x 10 cm Größe bestand, in welche die Trachealpräparate durch eine verschließbare Öffnung in horizontaler Lage eingebracht wurden. Die Kammern waren mit Thermometern ausgerüstet. Es wurden Kammertemperaturen zwischen 31,5° und 34,0°C erreicht. Der Luftfeuchtigkeit und einer gewissen Ventilation in den Kammern wurde dadurch Rechnung getragen, daß man den Kammern aus einem Kompressor Luft mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 262 ml/min zuleitete, die zuvor in einem geheizten Wasserbad feuchtigkeitsgesättigt und erwärmt wurde. Die Luftfeuchtigkeit wurde mittels eines Hygrometers im einen und mittels eines geeichten Schreibers im anderen Fall kontrolliert.



Versuchsanordnung der zweiten Versuchsreihe.

Wie in den vorhergehenden Versuchen bediente man sich post-mortaler Kälbertracheen, die den geschlachteten Tieren direkt entnommen und bis zum Versuchsbeginn in einer feuchtigkeitsgesättigten Thermosflasche aufbewahrt wurden. Für den Versuch teilte man die Trachealpräparate in zwei identische Hälften, und jede Hälfte wurde gleichmäßig mit 0,25 g des jeweiligen

Kontrastmittels beschichtet. Dazu benutzte man feinmaschige Netze aus Phosphorbronze, die über Rähmchen von 2,3 x 2,3 cm Größe gespannt waren. Die Kontrastmittelmengen wurden auf die Netze aufgetragen und dann mit Hilfe eines hartfaserigen Pinsels durch das Netzwerk hindurch gestoßen. Um der Anforderung, eine möglichst gleichmäßige Verteilung zu erreichen, gerecht zu werden, wählte man für Tantal ein Netz mit einer Maschengröße von 55 μ und für Hytrast eine Maschengröße von 130 μ . Nach Auftragen der Kontrastmittel wurden die Präparate sofort in die vorgewärmten Kammern eingebracht. Die Kontrastmittelclearance konnte dann über einen gewissen Zeitraum mittels Röntgenaufnahmen mit einer Mikrofocusröhre anhand der Ansammlung des Kontrastmittels am kranialen Ende der Trachealpräparate verfolgt werden.

Erstaunlicherweise überlebten die Präparate bei Kammertemperaturen um 31° - 34° C und Werten für die relative Luftfeuchtigkeit von 80 - 94 % bis zu 24 h. Man vergleiche dazu die Angaben anderer Autoren (4,7 - 11).

Auswertung der Ergebnisse mit der zweiten verbesserten Versuchsanordnung

Aus Versuchen mit insgesamt 18 Trachealpräparaten von Kälbern erwiesen sich sechs Versuche als nicht erfolgreich.

Von den übrigen 12 Versuchen lassen 10 Versuche, die in der umseitigen Tabelle aufgezeichnet sind, abgrenzende Aussagen zu. Die Durchschnittsfläche bei den mit Hytrast beschichteten Präparaten beträgt 41,22 cm² mit den Grenzwerten 47,95 und 34,65 cm², die Durchschnittsfläche der mit Tantal beschichteten Präparate 33,41 cm² mit den Grenzflächen 44,40 und 15,12 cm².

Möglicherweise kann eine ausbleibende oder der Tantalclearance in wenigen Versuchen deutlich nachstehende Hytrastclearance auf eine kleinere Fläche und damit relativ dickere Beschichtung bei konstanten Kontrastmittelmengen zurückzuführen sein, da in diesem letzteren Verhältnis die hygroscopische Wirkung von Hytrast eher auffällig werden müßte.

Tabelle über die aussagekräftigen Versuche der zweiten Versuchsanordnung

	Kontrast- mittel	Präparate- größe ₂ in cm ²	Resultat nach xh	Kammertem- peratur T in %	relative Luftfeuch- tigkeit in %
1.	Hytrast	42,24	12	31,5 - 32,5	92 - 94
2.	"	37,44	16,5	31,5	95
3.	"	34,65	11,3	31,5 - 34,0	84
4.	"	47,95	20	32,0	91
5.	"	43,52	12	32,0	70 - 80
6.	"	41,50	20,5	32,0	80
7.	Tantal	37,50	21,5	32,0	82
8.	"	44,40	20,5	31,5	91 - 93
9.	"	36,50	19,8	32,0	92 - 94
10.	"	15,12	10,5	32,0	80

Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Hytrast-clearance in Versuch 3 der Tabelle an einem Präparat von $34,65 \text{ cm}^2$ weit besser ist als die Tantalclearance. Andererseits ist die Hytrastclearance in Versuch 8 der Tabelle nur stellenweise angedeutet.

Ein nennenswerter Unterschied in den Transportgeschwindigkeiten in der Abhängigkeit von den gewählten Temperaturen, die zwischen $31,5$ und $34,0^\circ \text{C}$ und der relativen Luftfeuchtigkeit, deren Werte zwischen 70 und 94% schwankten, fiel nicht auf. (Werte für die relative Luftfeuchtigkeit von $70 - 80 \%$ erhielt man in der kleineren der beiden Kammern, während die größeren Werte von $91 - 94 \%$ aufwies.) Die Versuche verteilten sich zu gleichen Teilen auf beide Kammern.

Aus den Versuchen geht hervor, daß das Verhältnis von Hytrastmenge zu Präparatfläche sicher von Bedeutung ist und berücksichtigt werden muß; d.h., daß eine bestimmte Menge von Hytrast auf einer relativ kleinen Präparatfläche seine hygroskopische Aktivität viel leichter entwickeln dürfte, als auf einer verhältnismäßig größeren Fläche.

Es stellt sich allerdings weiter die Frage, ob andere Faktoren in der Reaktion von Hytrast und dem Flimmerepithel zu berücksichtigen sind, die in gewissen Fällen - bei einem günstigen Verhältnis von Hytrast zur Oberfläche eines Flimmerepithelpräparates - eine Clearance doch nicht zulassen.

E. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

In eigenen Versuchen an isolierten Kälbertracheen in einer Feuchtigkeitskammer sollte als Beitrag zur Weiterentwicklung neuerer Methoden zur röntgenologischen Darstellung des Bronchialsystems mit trockenen Aerosolen die Transportkapazität des Flimmerepithels für die aktuellen Kontrastmittel, Tantal und Hytrast, untersucht werden. Es war beabsichtigt die vorzeitig angeführten Hypothesen der Überlegenheit von Hytrast gegenüber Tantal in der tracheobronchialen Clearance zu untersuchen. Es wurden einmal Trachealpräparate in ihrer Kontinuität mit ca. 1 g Hytrast bestäubt und zum anderen identische Hälften von Trachealpräparaten mit 0,25 g Tantal und 0,25 g Hytrast, so daß sich eine röntgenologisch sichtbare, möglichst gleichmäßige Beschichtung der innertrachealen Oberfläche mit dem Kontrastmittel ergab. Die beschichteten Präparate wurden dann in eine Feuchtigkeitskammer eingehängt bzw. gelegt, in der Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit während der Versuchsdauer mit einer gewissen Schwankungsbreite konstant gehalten werden konnten. Schließlich wurde der Abtransport des Kontrastmittels durch Röntgenaufnahmen in bestimmten Zeitabständen festgehalten.

Die Untersuchungen ließen die Berechnung einer Transportgeschwindigkeit für Hytrast an hängenden Trachealpräparaten zu, die mit 0,25 - 0,55 cm/sec unter den Werten anderer Autoren von 0,6 - 1,8 cm/sec lagen (4/8/33). - Die Bestimmung letzterer Werte geschah auch mit schwereren Kontrastmitteln wie Bleispänen (4/33).

Aus allen Versuchen an liegenden Trachealpräparaten geht schließlich eine deutliche Überlegenheit von Hytrast gegenüber Tantal hervor. Während die Clearance von Hytrast bereits abgelaufen ist, finden sich noch immer relativ große Mengen von dem gleichzeitig und auf eine identische Hälfte des Trachealpräparates aufgetragenen Tantals. Grund für diese Tatsache dürfte ein schwerer Angriff der Zilien an den großen,

abgerundeten und zugleich schweren Tantalpartikeln sein. Der leichte und unbehinderte Hytrasttransport gilt allerdings auch nur für relativ geringe Mengen des Kontrastmittels, die allerdings eine ausreichende röntgenologische Dichte gewähren, da sich bei dickerer Beschichtung der Trachealpräparate das hygroskopische Verhalten von Hytrast clearanceerschwerend bemerkbar macht, indem die Viskosität des Trachealmukus steigt und ein Abtransport dieses überaus zähflüssigen Mukus erschwert bis unmöglich wird.

Die vorliegende Arbeit umfaßt neben den angeführten Problemen zur experimentellen Weiterentwicklung der Bronchographie mit trockenen Aerosolen eine Darstellung der physikalischen Grundlagen für die Deposition und die Clearance von Aerosolpartikeln im Tracheobronchialbaum.

Hierbei stellt sich für die Deposition als bedeutendster Faktor die Größe und die Dichte der Aerosolpartikel heraus, wobei Partikel, deren Größe 1μ übersteigt, bevorzugt in den proximalen Abschnitten des Bronchialbaumes abgeschieden werden (3/16/28/46).

Die eigentliche Funktion der tracheobronchialen Clearance übernimmt die Ziliartätigkeit des Flimmerepithels der Atemwege (4/9/21/23). Bei Betrachtung der verschiedenen Methoden für die Bronchographie und die Möglichkeiten ihrer klinischen Anwendung könnte der Inhalationsbronchographie, insbesondere der spontanen Inhalationsbronchographie, als einer Methode zur Darstellung des Tracheobronchialbaumes eine große Bedeutung zukommen, da sie aufgrund ihres Prinzips, die Atemluft als Vehikel für ein pulverförmiges Kontrastmittel zu benutzen, in ihrer Durchführung unkompliziert und weniger risikoreich als die Bronchographie mit liquiden Kontrastmitteln zu sein scheint (25/31/38/39). Als Media zur Inhalationsbronchographie stehen sich die Kontrastmittel Tantal und Hytrast gegenüber. Das schwermetallige pulverförmige Tantal wird mittels eines Tracheal- bzw. Bronchialtubus in den Bronchialbaum eingeblasen (26/32/33), während das leichtere jodierte Kontrastmittel Hytrast in Luft suspendiert spontan inhaliert werden können sollte (39).

Aus den Clearancewerten für Tantal und Hytrast, die sich aus Tierexperimenten ergeben, könnte sich bereits eine schnellere und vollständigere Elimination von Hytrast aus dem Tracheobronchialbaum gegenüber Tantal andeuten (33/39).

Die elektronenmikroskopischen Partikelaufnahmen beider Kontrastmittel könnten die angenommene Überlegenheit von Hytrast ebenfalls stützen, da Hytrast eine deutliche Kristallstruktur aufweist, die den Zilien des Flimmerepithels bessere Angriffspunkte bieten dürfte als die Tantalpartikel, deren Kanten und Ecken sehr abgerundet erscheinen.

Berücksichtigt man schließlich die hohe Dichte von Tantal mit $16,8 \text{ g/cm}^3$ gegenüber der von Hytrast mit $2,8 \text{ g/cm}^3$, so kann man die Vermutung nicht ausschließen, daß die Zilien an den abgerundeten und zugleich schweren Tantalpartikeln vielfach abgleiten müssen, bevor sie diese fassen und weitertransportieren können.

Die vorausgegangenen Überlegungen haben zusammenfassend die Problematik der Inhalationsbronchographie gegenüber der herkömmlichen Bronchographie mit liquiden Kontrastmitteln aufgezeigt. Die Gegenüberstellung der trockenen Kontrastmittel Hytrast und Tantal im Literaturvergleich und in eigenen Versuchen läßt vermuten, daß die Transport- bzw. Clearancebedingungen für Hytrast am trachealen Flimmerepithel günstiger sind als für Tantal. Es dürften aber weitere Versuchsreihen in vivo erforderlich werden, um zu definitiven Aussagen in Bezug auf den Erfolg bzw. Mißerfolg einer Bronchographie mit diesen Kontrastmitteln zu kommen und zu erforschen, ob sich beide Kontrastmittel oder eines der beiden für eine Inhalationsbronchographie eignet und damit die Inhalationsbronchographie einer gezielten klinischen Anwendung zugänglich gemacht werden kann.

F. Literaturverzeichnis

1. Ahvenainen, E.K.: Über die Einbringung des Röntgenkontrastmittels in die Lungen mittels Inhalation.
Acta Paediatr. XXI (1937)
2. Altshuler, B. et al.: Estimation of lung tissue dose from the inhalation of radon and daughters.
Health Phys. 10, 1137 (1964)
3. Brown, J.H.: Influence of particle size upon retention of particulate matter in human lung.
Am.J.Publ.Hlth, 40, 450 (1950)
4. Birzle, H.: Röntgenographische Darstellung der Flimmerbewegung des Trachealepithels.
Fortschr.Röntgenstr. 84 (1956)
5. Brundulet, P.J.: Experimental study of the dust-clearance mechanism of the lung.
Acta Pathol. Microbiol.Scand. 1, 175 (1965)
6. Camner, P.: The production and use of test aerosols for studies of human tracheobronchial clearance.
Environmental Physiol. 1 (1973)
7. Dahlhamm, T.: Ciliary motility studies.
Arch.Intern.Med. 126 (1970)
8. Dahlhamm, T.: A method for determination in vivo of the rate of ciliary beat and mucous flow in the trachea.
Acta Physiol.Scand. 33, 1 (1955)
9. Dahlhamm, T.
Rhodin, J.: Mucous flow and ciliary activity in the trachea of rats exposed to pulmonary irritant gases.
Brit.Journ.Industr.Med. 13, 110 (1956)
10. Dahlhamm, T.: Wirkung des Tabakrauchs auf das Epithel der oberen Luftwege.
Nikotin, Pharmakologie und Toxikologie des Tabakrauchs. Georg Thieme Verlag (1968)
11. Dahlhamm, T.: Ultrastructural observations on chemically induced inflammation in Guinea pig trachea.
Virch.Arch., Abt. B.Zellpath. 11, 211 (1972)

12. Davis, C.N.: Inhalation risk and particle size in dust and mist.
Brit.J.Industr.Med. 6, 245 (1949)
13. Davis, C.N.: Dust sampling and lung disease.
Brit.J.Industr.Med. 120 (1952)
14. Dennis, W.L.: The effect of breathing rate on the deposition of particles in the human respiratory system.
Inhaled Particles III, 1, 91 (1971)
15. Dilley, R.B.,
Nadel, J.A.: Powdered tantalum: its use as a roentgenographic contrast material.
Ann.Ontol. (St.Louis), 79, 945 (1970)
16. Findeisen, W.: Über das Absetzen kleiner in Luft suspendierter Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung.
Plüg.Arch.ges.Physiol. 236, 367 (1935)
17. Fischer, H.W.,
Blang, S.H.: Aerosol bronchography - work in progress.
Invest.Radiol. 92, 150 (1969).
18. Forestier, J.: The x-ray examination of respiratory cavities with iodized oil (lipiodol).
Ann.Clin.Med. 4, 869 (1926).
19. Green, G.M.: Alveobronchiolar transport mechanisms.
Arch.intern.Med., 131 (1973)
20. Hermann: Zur Physiologie und Pathologie der Schleimhautfunktion der Luftröhre und der Bronchien.
Zentralbl.f.HNO-Heilkunde, 23 (1934)
21. Hilding, A.C.: Time lapse relation to changes in the respiratory epithelium after minimal trauma.
Acta Oto-laryng. (Sthlm), 57, 352 (1964)
22. Huizinga, E.: On the changes of the lumen of the bronchi during respiration and cough.
Acta Oto-laryng. (Sthlm), 63, 273 (1967)
23. Travani, K.: Flimmerbewegungen in den intrapulmonalen Luftwegen der Ratte.
Pflüg.Arch.ges.Physiol., 297, 221 (1967)
24. Jackson, C.L.: The bronchial tree. Its study by in sufflation of opaques substances in the living.
Am.J.Roentgenol., 5, 454, C/918)

25. Kammler, E.: Die Inhalationsbronchographie als Methode zur Darstellung des Trachealbaumes. Med.Welt 22, 1921 (1971)
26. Kammler, E. et al.: Inhalationsbronchographie mit Tantalstaub und ihre Probleme. Pneumologie 146, 241 (1972)
27. Kensler, C.J., Battista, S.P.: Inhibition of mammalian ciliary transport activity by gases and aerosols with special reference to duration of action. Fed.Proc. 23, 32 (1964)
28. Landahl, H.P.: On the removal of airborne droplets by the human respiratory tract. I.Lung Bull.Math.Biophys. 12, 43 (1950)
29. Lippmann, M. et al.: The effect of particle size on regional deposition of inhaled aerosols in the human respiratory tract. Am.Industr.Hyg.Ass.J. 30, 257 (1969)
30. Lynah, H.L., Stewart, H.W.: Roentgenographic studies of bronchiectasis and lung abscess after direct injection of bismuth mixture through the bronchoscope. Ann.Surg. 73, 362 (1921)
31. Nadel, J.A., Clarke, S.W.: A new technique for studying airway deposition, morphology and mechanisms using powdered tantalum. Inhaled Particles III, 1, 43 (1971)
32. Nadel, J.A. et al.: Powdered tantalum. A new contrast medium for roentgenographic examination of human airways. New Engl.J.Med. 283, 281 (1970)
33. Nadel, J.A. et al.: Powdered tantalum as a medium for bronchography in canine and human lungs. Invest.Radiol. 3, 229 (1968)
34. Negus, V.: The action of bronchial muscles. Acta Otolaryng. (Sthlm) 57, 405 (1964)
35. Nolte, D.: Mechanik der Trachea und Bronchien. Beitr.klin.Tuberkul. 135, 197 (1967)
36. Nüchel, H.: Aerosol-Therapie, Grundlagen und Anwendung. Schattauer Verlag (1967)

37. Olson, D.E. et al.: Connective patterns of flow during inspiration.
Arch.Intern.Med. 131 (1973)
38. Parrisius, G.S.W., Kaiser, W.P.: Über eine neue Methode zur röntgenologischen Darstellung des Tracheobronchialsystems.
Klin.Wschr. 49, 288 (1971)
39. Parrisius, G.S.W. et al.: Die Inhalationsbronchographie im Tierexperiment mit jodierten Kontrastmitteln.
Fortschr.Röntgenstr. 117 (1972).
40. Parrisius, G.S.W. et al.: Möglichkeiten der röntgenologischen Darstellung der Atemwege nach Inhalation jodierter Kontrastmittelpulver.
Erster Internationaler Kongreß für Aerosole in der Medizin, Wien (1973)
41. Roschin, A.V.: Industrial aerosols of rare metals and their hygienic significance.
Inhaled Particles III, 2, 811 (1971)
42. Sailer, R. et al.: Pulverförmige Kontrastmittel zur Bronchographie. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Tantal, Wolfram und Hytrast.
Fortschr.Röntgenstr. 119, 6, 727 (1973)
43. Sanchis, J. et al.: Regional distribution and lung clearance mechanisms in smokers and non-smokers.
Inhaled Particles III, 1, 183 (1971)
44. Springer: Sichtbarmachung von Trachea und Bronchialbaum im Röntgenbild.
Prager Med.Wschr. 8, 3 (1906)
45. Spritzer, A.A. et al.: Clearance rates determinants: parameters influencing clearance rates of particles in the upper respiratory tract.
Inhaled Particles III, 1, 149 (1971)
46. Task Group on Lung Dynamics: Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract.
Hlth.Phys. 12, 173 (1966)
47. Upham, T. et al.: Determination of in vivo persistence of tantalum dust following bronchography using reactoractivated tantalum and total body counting.
Am.J.Roentgenol., III, 690 (1971)

Herrn Prof. Dr. J. Lissner danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. G. Parrisius für die immer bereitwillige Beratung und Mithilfe.

Lebenslauf

Am 9.2.1947 wurde ich in Malsfeld als Sohn des Bundesbahninspektors Franz Götte und seiner Ehefrau Margot, geb. Bartnick, geboren.

Nach dem Umzug der Familie nach Kassel besuchte ich von 1953 - 1957 die Volksschule, um danach meine schulische Ausbildung an dem dortigen Wilhelmsgymnasium fortzusetzen, wo ich am 16.6.1967 das Abitur bestand.

Im gleichen Jahr nahm ich an der Philipps-Universität in Marburg mein Medizinstudium auf und absolvierte dort am 31.3.1969 das Vorphysikum und am 24.9.1970 das Physikum.

Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich den Studienort und setzte seit dem Sommersemester 1971 mein Studium an der Maximilians-Universität in München fort.

